

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für
Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität
München**



**Entwicklung neuer Synthesewege zu β -Carbolinen
und Carbazolen**

Martin Georg Untergehrer
aus
Rosenheim

2020

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 02.10.2020

Martin Georg Untergehrer

Dissertation eingereicht am 02.10.2020

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter: Prof. Dr. Konstantin Karaghiosoff

Mündliche Prüfung am 30.11.2020

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Bracher für die stets hilfsbereite, engagierte und wohlwollende Betreuung sowie Förderung meiner Arbeit.

Mein Dank gilt allen Mitgliedern der Prüfungskommission. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. Prof. Dr. Konstantin Karaghiosoff für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Lars Allmendinger und seinem Team für die Anfertigung der NMR- und Massenspektren, sowie bei Herrn Dr. Werner Spahl und der Analytikabteilung im Department Chemie für die Anfertigung der Massenspektren bedanken.

Martina Stadler danke ich für die Durchführung der Agar-Diffusions- und MTT-Tests und Anna Niedrig für die Bestimmung der HPLC-Reinheiten.

Allen aktuellen und ehemaligen Kollegen des Arbeitskreises Bracher danke ich für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Insbesondere danke ich Karl Sauvageot-Witzku für seine Unterstützung im Labor. Ebenso danke ich meinen anderen Laborkollegen des „Männerlabors“, insbesondere Dr. Christian Aigner sowie Dr. Jürgen Krauss, Philipp Ruehl, Thomas Klassmüller und meinem Kooperationspartner Dr. Dirk Woortman.

Ganz besonders danke ich Dr. Markus Grandl für die stets herausragende Hilfe bei der Erstellung von Modell-Rechnungen, für das Korrekturlesen und die Übernahme der Aufgabe als mein Trauzeuge.

Mein Dank gilt dem „Tatort-Stammtisch“ in der Pizzeria Santo-Anger sowie allen anderen Freunden, die mich unterstützten.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, meinen Eltern, meiner Schwester und natürlich meiner Frau Julia. Sie waren stets für mich da und haben mich in allen Situationen meines Lebens unterstützt. Ohne sie würde allein schon dieses Dokument nicht existieren.

Danke!

Veröffentlichungen

Publikationen

M. Untergehrer, F. Bracher: A short divergent approach to highly substituted carbazoles and β -carboline via in situ-generated diketoindoles, *Tetrahedron Letters* **2020**, 61 (12), 151597.

DOI: [10.1016/j.tetlet.2020.151597](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.151597)

D. V. Woortman, S. Jürgens, **M. Untergehrer**, J. Rechenberger, M. Fuchs, N. Mehlmer, F. Qoura, G. Eckel, M. Stöhr, P. Oßwald, P. Le Clercq, L. Hintermann, D. Weuster-Botz, F. Bracher, T. Brück, *Sustainable Energy & Fuels* **2020**, 4, 2153-2163.

DOI: [10.1039/C9SE01148J](https://doi.org/10.1039/C9SE01148J)

For Those About to Rock
Familie, Frau, Freunde

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	12
1.1 <i>β</i> -Carbolin-Alkaloide.....	12
1.2 Carbazole	22
1.3 Antioxidantien	24
2. Themenstellung und Syntheseplanung	27
2.1 Themenstellung.....	27
2.2 Syntheseplanung	29
2.2.1 Synthese 1,3-disubstituierter <i>β</i> -Carboline.....	29
2.2.2 Ein neuer Zugang zu 1-substituierten <i>β</i> -Carbolinen	31
2.2.3 Synthese von 1,4-disubstituierten <i>β</i> -Carbolinen	34
3. Synthesen	36
3.1 Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1,3-disubstituierten <i>β</i> -Carbolinen.....	36
3.1.1 Synthese des <i>N</i> -sulfonylierten 2-Aminobenzaldehyds	36
3.1.2 Claisen-Schmidt-Kondensation	38
3.1.3 Synthese der Diketoindole.....	39
3.1.4 Cyclisierung von 1,5-Dicarbonylverbindungen zur Anellierung von Pyridinringen	43
3.1.5 Die Carbazolsynthese im Eintopfverfahren	45
3.1.6 Die <i>β</i> -Carbolin-Synthese im Eintopfverfahren	50
3.1.7 Synthese eines 3-Alkoxy-carbonyl- <i>β</i> -carbolins	53
3.2 Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1-substituierten <i>β</i> -Carbolinen.....	56
3.2.1 Synthese der Vorstufen	56
3.2.2 Die chemoselektive Amidreduktion	59
3.2.3 Die selektive Amidreduktion zum Aldehyd nach Adolfsson <i>et al.</i>	66
3.3 Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1,4-disubstituierten <i>β</i> -Carbolinen.....	70
3.3.1 Grundlage für die neue Route, die CH-Acidität	70
3.3.2 Bredericks Reagenz als C ₁ -Baustein	71
3.3.3 Versuche zur Einführung einer Nitrogruppe.....	79
3.4 Syntheseroute zu neuen „grünen Antioxidantien“	81
3.4.1 Vorgeschichte	81
3.4.2 Syntheseplanung	82
3.4.3 Synthese der Antioxidantien.....	82
4. Biologische Testung	95
4.1 Agar-Diffusionstest	95
4.2 MTT-Test	98
5. Zusammenfassung.....	100
Syntheseroute zu 1,3-disubstituierten <i>β</i> -Carbolinen oder Hydroxycarbazolen	102
Syntheseroute zu 1-substituierten <i>β</i> -Carbolinen	106
Syntheseroute zu 1,4-disubstituierten <i>β</i> -Carbolinen	110
Syntheseroute zu „grünen Antioxidantien“	114
6. Experimenteller Teil	116
6.1 Geräte und Parameter	116
6.2 Allgemeine Synthesevorschriften	120

6.3 Substanzen	121
6.4 Biologische Testmethoden	172
6.4.1 Agar-Diffusionstest	172
6.4.2 MTT-Test	173
7. Verzeichnisse	174
7.1 Abkürzungsverzeichnis	174
7.2 Literaturverzeichnis	177

1. Einleitung

1.1 β -Carbolin-Alkaloide

β -Carbolin-Alkaloide stellen eine große Klasse von Verbindungen dar, welche in vielen lebenden Organismen, wie Pflanzen, Mikroorganismen oder Meerestieren vorkommen. Dabei zeigen sie eine sehr große Vielzahl an biologischen Aktivitäten. Dazu gehören unter anderem eine antibakterielle, antivirale, antimikrobielle, sowie eine antitumorale Wirkung^[1].

Als prominente kommerzielle Wirkstoffe aus der Klasse der β -Carboline sind vor allem Tadalafil und Yohimbin zu nennen. Beide können, durch eine resultierende Erweiterung von peripheren Blutgefäßen bei einer Behandlung der Erektile Dysfunktion eingesetzt werden. Aufgrund einer stark schwankenden Bioverfügbarkeit des Yohimbins und des Aufkommens stärker wirksamer PDE-5 Hemmer (z.B. Tadalafil, Sildenafil) hat dies jedoch kaum noch eine nennenswerte therapeutische Bedeutung^[2]. Im Jahr 2016 erzielte das Pharmaunternehmen Eli Lilly mit dem Wirkstoff Tadalafil (Cialis®) einen Umsatz von 2,47 Milliarden US Dollar^[3] (Abb. 1).

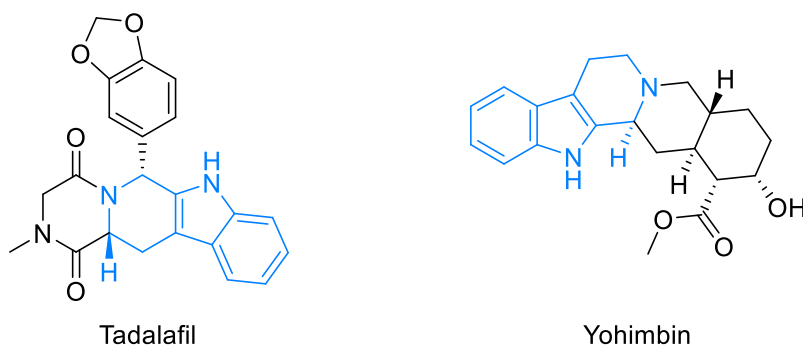


Abbildung 1: Kommerzielle Wirkstoffe, Tadalafil und Yohimbin

Vollständige aromatische β -Carboline besitzen eine planare tricyclische Pyrido[3,4-b]indol-Struktur. Die drei Ringe werden als Ring A, B und C benannt. Ein einfaches an C-1 und C-7 substituiertes, aromatisches β -Carbolin ist der Naturstoff Harmin (Abb. 2).

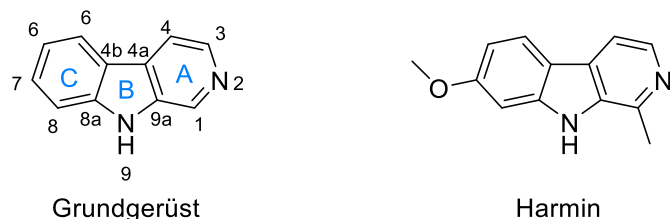


Abbildung 2: Das Grundgerüst von β -Carbolinen (links) und Harmin

Harmin wurde aus der Pflanze *Banisteriopsis caapi* und *Peganum harmala* isoliert^[4] und hat eine Vielzahl an biologischen Aktivitäten^[4] (u.a. entzündungshemmende, antidiabetische und neuroprotektive Wirkung). Harmin ist zudem ein potenter Inhibitor der Proteinkinase DYRK1A (Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A) und spielte deshalb in unserer Arbeitsgruppe eine große Rolle als Leitsubstanz bei den Arbeiten von Wurzelbauer^[5] und Kamlah^[6]. Harmin inhibiert neben der erwähnten Kinase auch die Monoaminoxidase A (MAO-A). Um die aus der MAO-A-Hemmung absehbaren Nebenwirkungen in der Arzneimitteltherapie zu verhindern, wurden von Wurzelbauer zahlreiche Harmin-Analoga dargestellt, bei welchen die Affinität zum Target (DYRK1A) erhalten bleibt und eine Affinität zur Monoaminoxidase A möglichst gering ist. Die beiden potentesten Verbindungen, welche aus dieser Arbeit hervorgingen, sind AnnH31 und AnnH75, welche durch eine N-Alkylierung des Indol-Stickstoffes ausgehend von Harmin bzw. seinem 1-Chlor-Analogon dargestellt wurden (Abb. 3).

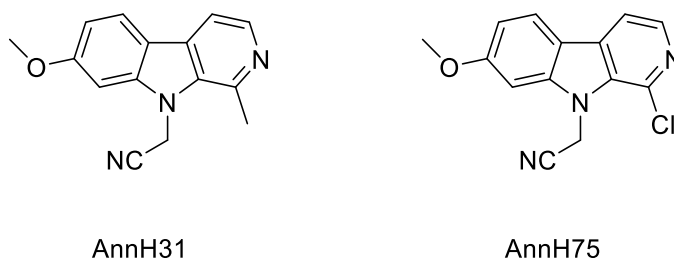


Abbildung 3: Verbindungen AnnH31 und AnnH75

Dabei zeigte Verbindung AnnH31 einen IC_{50} -Wert von 60 nM (für DYRK1A) und 3 μ M (für MAO-A) und AnnH75 einen IC_{50} -Wert von 270 nM (DYRK1A) unter vollständigem Verlust der Hemmung der MAO-A.

In der Literatur werden meist für die Synthese von 1-substituierten β -Carbolinen Wege beschrieben, welche von Tryptamin- bzw. Tryptophan- bzw. ringsubstituierten Analoga als Edukten ausgehen. Diese haben den Nachteil, dass Edukte mit Substituenten am Benzenring (Ring C) nur sehr schwer zugänglich sind. Üblicherweise werden diese Edukte im Rahmen einer Bischler-Napieralski-Reaktion oder einer Pictet-Spengler-Reaktion umgesetzt (Abb. 4).

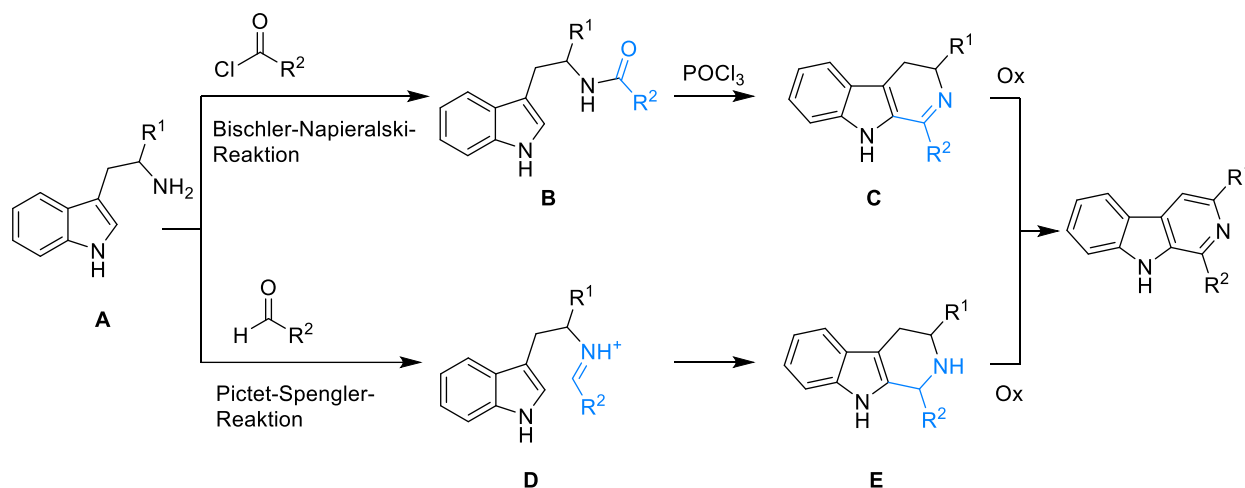


Abbildung 4: Die Bischler-Napieralski- und Pictet-Spengler-Reaktion im Überblick

Bei der Bischler-Napieralski-Reaktion wird das Edukt (**A**) zunächst mit einem entsprechenden Carbonsäurechlorid am primären Amin N-acetyliert (**B**) und mithilfe von Phosphoroxychlorid (oder Phosphorpentoxid) der Dihydropyridin-Ring aufgebaut (**C**). In einem letzten Schritt wird dieser zu einem Pyridin-Ring oxidiert und dadurch das gewünschte Produkt (**F**) erhalten.

Die eng verwandte Pictet-Spengler-Reaktion startet mit einer säurekatalysierten Reaktion des Eduktes (**A**) mit Aldehyden zu einem entsprechenden Intermediat (**D**), welches direkt mit Säure zu einem Tetrahydro- β -carbolin (**E**) cyclisiert wird. In einer abschließenden Dehydrierung wird auch hier das Produkt (**F**), ein vollständiges aromatisches β -Carbolin erhalten.^[7]

Bei beiden erwähnten Reaktionen wird meistens die Carboxylatgruppe des Tryptophans (R^1 , Abb. 4) im Zuge einer Decarboxylierung abgespalten.

Bracher^[8] konnte in einer eleganten, schnellen Variante verschiedene 1-substituierte β -Carboline mit einer abschließenden Palladium-katalysierten Kreuzkupplung eines 1-Chlor- β -carbolins demonstrieren. Bemerkenswert dabei ist, dass die Synthese der zentralen Zwischenstufe (1-Chlor- β -carbolin) in nur drei Schritten erreicht wurde. Tryptamin (**A**) wurde dabei mit Triphosgen in Gegenwart von Triethylamin zu einem Isocyanat umgesetzt, welches direkt mit Bromwasserstoff in Eisessig zum 1-Oxo-dihydro- β -carbolin (**B**) umgesetzt wurde. Durch eine anschließende Dehydrierung und Chlorierung wird die zentrale Zwischenstufe **C** erhalten (Abb. 5A). Auch hierbei ist eine Substitution des Benzenrings nur über aufwendige Synthesen der Tryptamin-Edukte erreichbar. 1,4 oder 1,3 disubstituierte- β -Carboline lassen sich nach dieser Methode erneut nur mit einem nicht vertretbaren Aufwand herstellen. Bracher^[9] konnte ebenfalls, ausgehend von 1-Brom- β -carbolin (über ein 1,9-dimetalliertes Intermediat **D**) durch Umsetzung mit verschiedenen Elektrophilen 1-substituierte β -Carboline herstellen (Abb. 5B). Durch radikalische Substitution 1-unsubstituierter β -Carboline im Sinne einer Minisci-Reaktion lassen sich elegant Substituenten an C-1 einfügen, so konnte z.B. Norharman regioselektiv zu 1-Acetyl- β -carbolin (**E**) umgesetzt werden^[10] (Abb. 5C).

1. EINLEITUNG

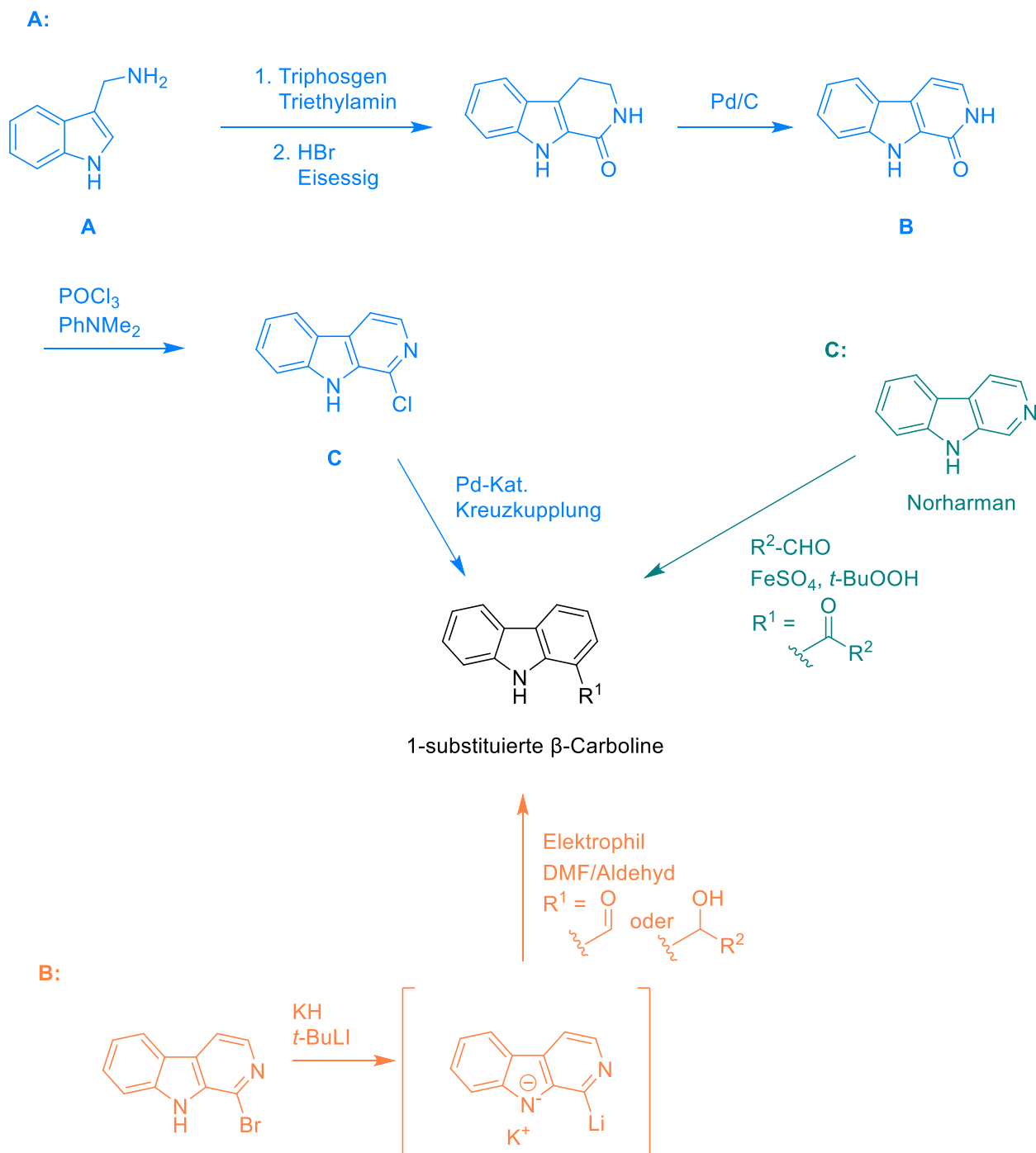


Abbildung 5: Synthese 1-substituierter β -Carboline nach Bracher et al.^[8-10]

Ausgehend von den bereits erwähnten Synthesewegen über eine Bischler-Napieralski-Reaktion oder eine Pictet-Spengler-Reaktion (siehe Abb. 4) lassen sich durch elektrophile Substitution von Indolen mit Nitroalkanen entsprechende Tryptaminderivate mit zusätzlichen Resten in der Seitenkette und hieraus durch weitere Syntheseschritte 1,4-disubstituierte β -Carboline herstellen. Dieser Syntheseweg wurde exemplarisch bei der

Darstellung des enantiomerenreinen Alkaloids (-)-(S)-Brevicollin genutzt^[11]. Dabei wurde aus *N*-Boc-prolinal (**A**) im Zuge einer Henry-Reaktion das enantiomerenreine Nitrovinylpyrrolidin **B** hergestellt. Indol wird mit dieser Verbindung durch eine Michael-Addition unter Anwesenheit von Ethylmagnesiumbromid zu Verbindung **C** umgesetzt. Durch Reduktion der Nitrogruppe wird das Tryptamin-Derivat (**D**) erhalten, welches in einer Pictet-Spengler-Reaktion mit Acetaldehyd zu Verbindung **E** umgesetzt wird. Nach abschließender Dehydrierung (mit Pd/C) und Reduktion der Boc-Gruppe zur *N*-Methylgruppe mit LiAlH₄ wird das Produkt (-)-(S)-Brevicollin erhalten (Abb. 6).

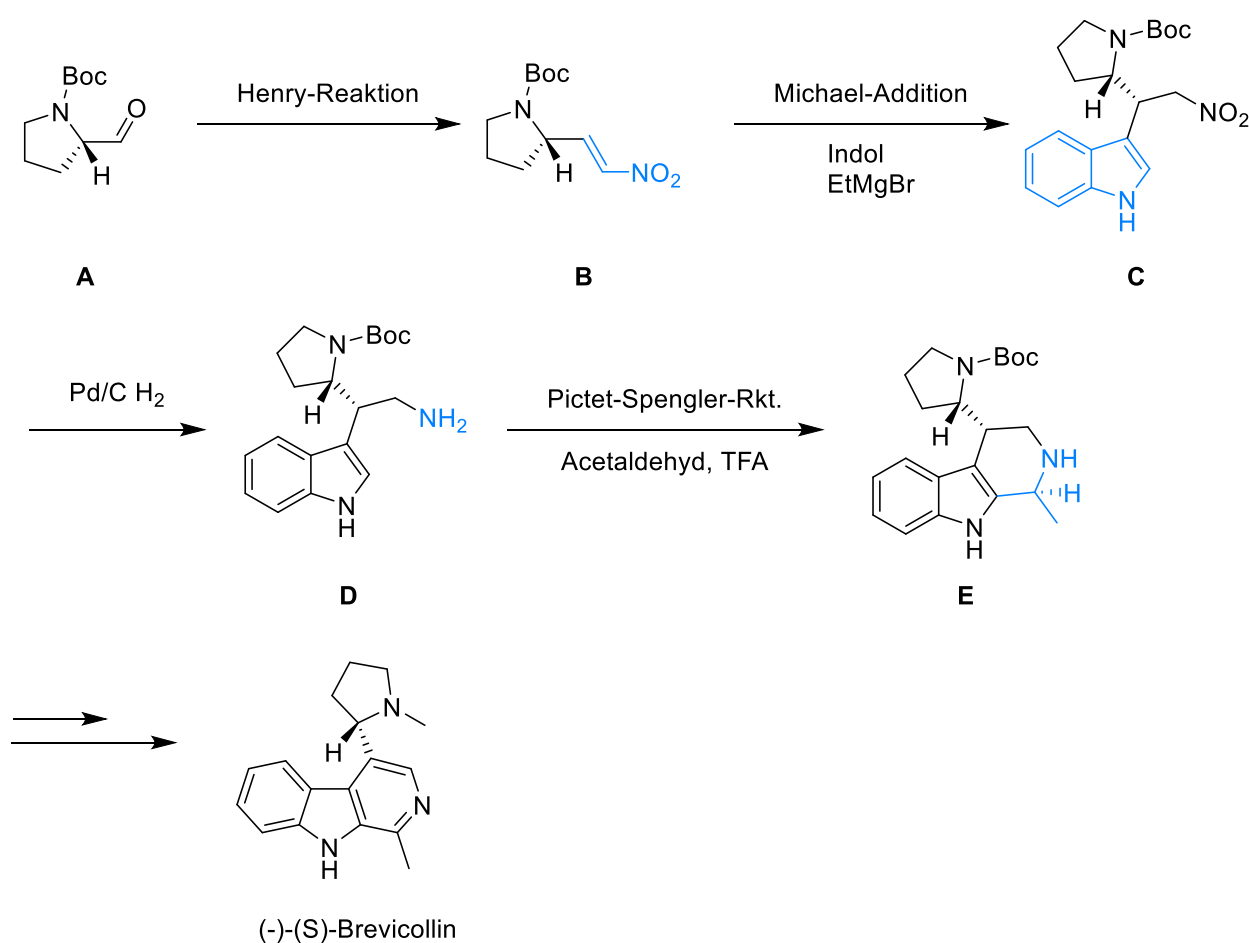


Abbildung 6: Synthese von (-)-(S)-Brevicollin

Larock^[12] konnte Syntheserouten zu 3- bzw. 3,4-disubstituierten β -Carbolinen entwickeln. In einer ersten Synthesroute konnte ausgehend von 3-Iod-1-methylindol-2-carbaldehyd (**A**) und terminalen Alkinen eine Sonogashira-Reaktion zum entsprechenden 3-Alkynylindol **B** durchgeführt werden. Diese Verbindungen wurden mit *tert*-Butylamin zum *tert*-Butylimin umgesetzt (**C**) und anschließend unter Kupferkatalyse zu 3-disubstituierten β -Carbolinen cyclisiert (**D**) (Abb. 7A). Ein Nachteil dieser Methode ist, dass sich die N-Methylgruppe des Produktes praktisch nicht mehr abspalten lässt.

Prinziell ähnliche Syntheserouten konnte Rossi^[13] ausgehend von Indolen mit einer N-Sulfonylgruppe entwickeln. Als Endprodukt ließ sich nach durchgeführtem Ringschluss mit Ammoniak dabei nicht immer das ungeschützte, sondern nur das geschützte β -Carbolin herstellen (Abb. 7B).

In einer zweiten Route konnte Larock^[14] 1,4-disubstituierte β -Carboline ausgehend von *N-tert*-Butyl-1-(3-iod-1*H*-indol-2-yl)methanimin (**E**) über eine Palladium-katalysierte Reaktion mit internen Alkinen herstellen. Dabei ist der Indol-Stickstoff (bis auf eine Ausnahme) methyliert. Leider zeigte sich, dass diese Reaktion nicht regioselektiv verläuft und daher bei der Verwendung von unsymmetrischen Alkinen jeweils zwei Regioisomere resultierten (**F**, **G**) (Abb. 7A).

Jiao^[15] konnte 1-Oxo- β -carboline, ausgehend von *N*-Butyl-1-methyl-1*H*-indolcarbonsäureamid (**H**) herstellen und zeigen, dass ein Ringschluss auch ohne Iod-Substituent in Position C-3 unter Anwesenheit von Sauerstoff möglich ist. Es werden ebenfalls zwei Regioisomere (**I**, **J**) erhalten. Der Indol-Stickstoff der Edukte wurde dabei methyliert oder wies einen Benzyl-Substituenten auf. Zudem entstehen hierbei stets N-9-substituierte 1-Oxo- β -carboline, da diese Methode nur mit sekundären Carbonsäureamid beschrieben wurde. Diese Methode eignet sich folglich nur zur Synthese von 1-Oxo- β -carbolinen (Abb. 7C).

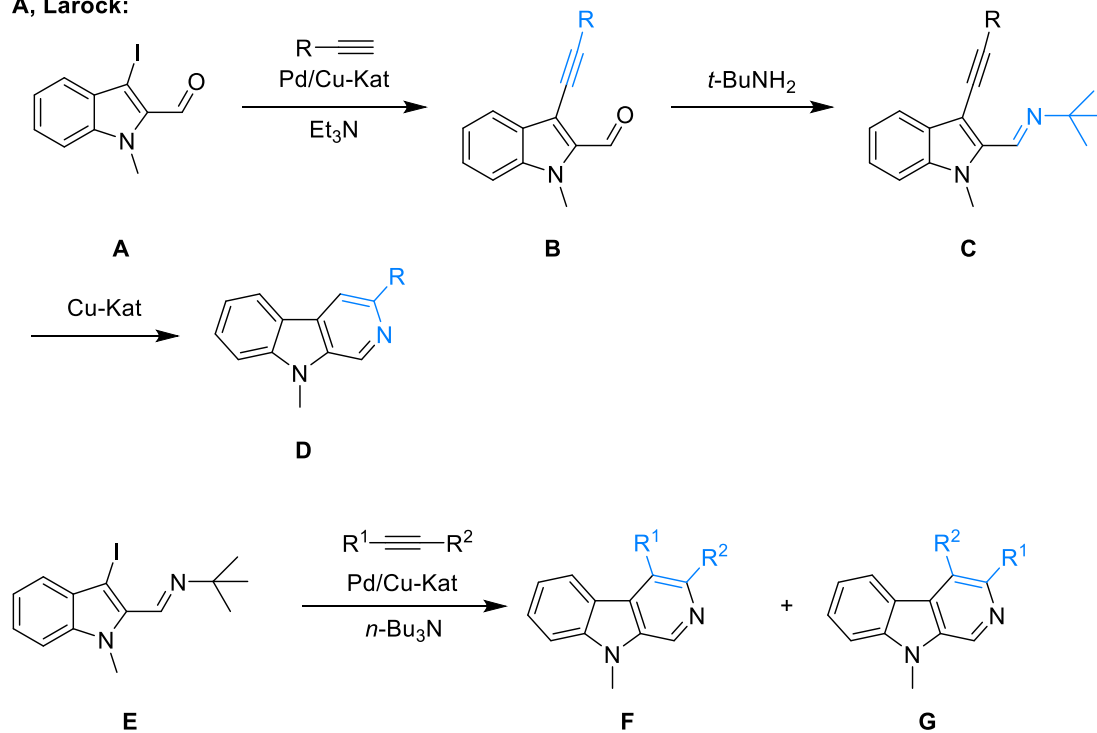
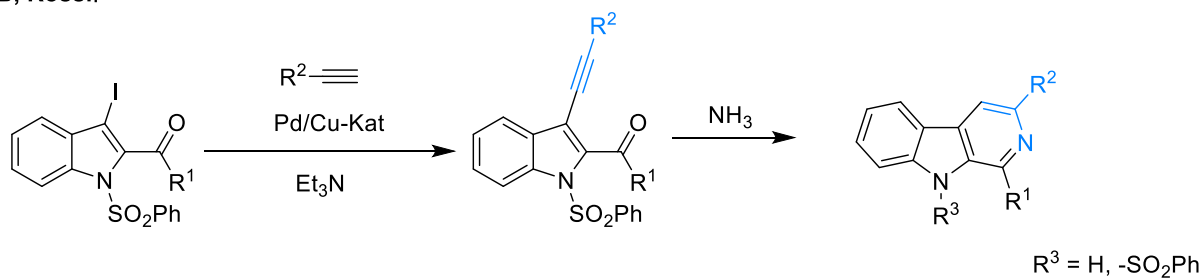
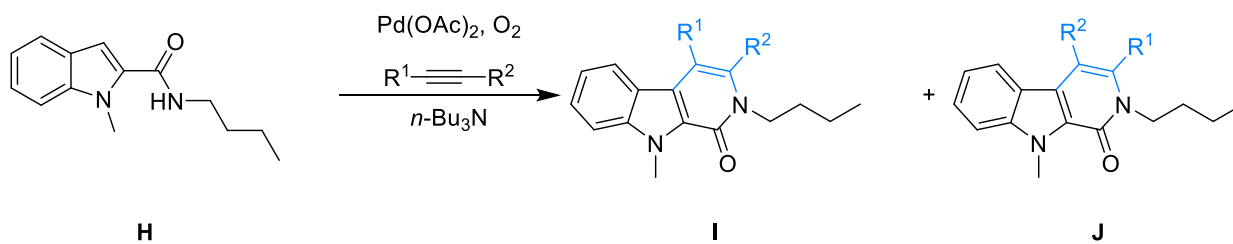
A, Larock:

B, Rossi:

C, Jiao:


Abbildung 7: Synthesewege zu polysubstituierten β -Carbolinen

Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten, an Harmin und anderen β -Carbolinen Variationen am Ring C zu realisieren und da zudem der Aufwand für die Einführung von Substituenten in Position an C-3 und C-4 einen nicht vertretbaren Aufwand bedeutet hätte, entwickelte Kamlah weitere Ansätze zur Synthese hoch funktionalisierter β -Carboline^[6].

Sie konnte zunächst eine neue Route zu 1-substituierten β -Carbolinen entwickeln. Als Ausgangsverbindung dienten dabei die kommerziell verfügbare Indol-2-carbonsäure, welche mithilfe von *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zum entsprechenden Weinreb-Amid umgesetzt wurde. Anschließend erfolgte durch nucleophile Addition von Organolithium-Verbindungen eine Umsetzung zu 2-Acylindolen. Diese wurden mit *N*-Bromsuccinimid an C-3 bromiert und anschließend in einem Eintopfverfahren mit einer Stille-Reaktion mit Tributyl[(*Z*)-2-ethoxyvinyl]stannan und der direkt anschließenden Cylisierung mit Ammoniumacetat zum jeweiligen 1-substituierten β -Carbolin umgesetzt (Abb. 8).

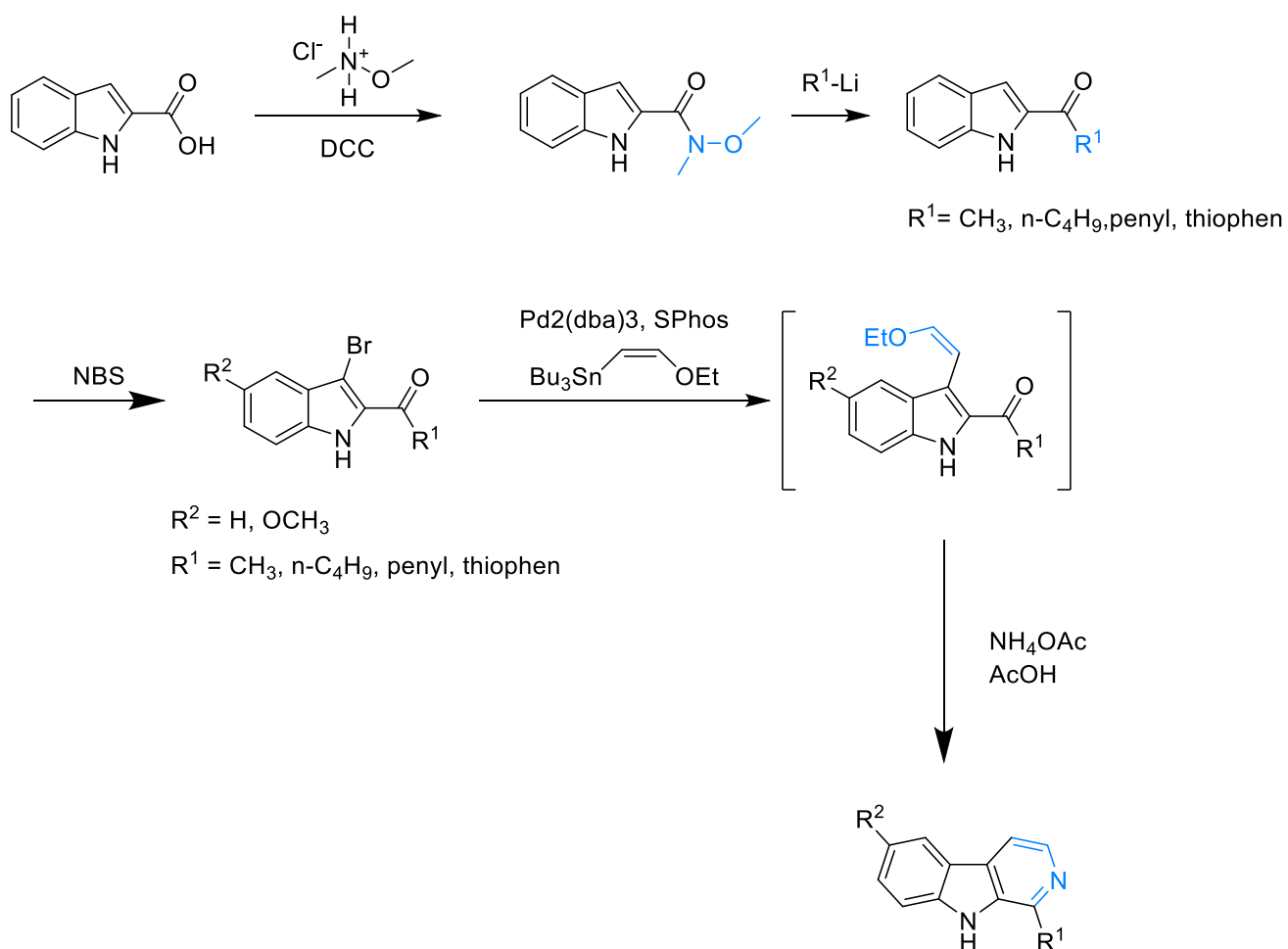
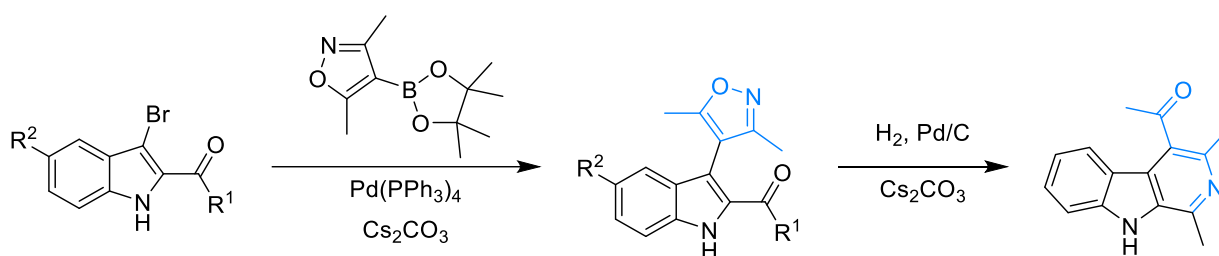


Abbildung 8: Route zu 1-substituierten β -Carbolinen

Diese Methode eröffnet lediglich eine Option für zusätzliche Reste an Ring C, weitere Variationen an Ring A sind hierbei nicht möglich.

In einer nachfolgenden Route konnte Kamlah 1,3,4-trisubstituierte β -Carboline darstellen. Als Edukte dienten dabei die in der letzten beschriebenen Syntheseroute hergestellten 2-Acyl-3-bromindole, welche durch eine Suzuki-Miyaura Kopplung zu 3-Isoxazoly lindolen umgesetzt wurden. Durch anschließende reduktive Ringöffnung mithilfe einer katalytischen Hydrierung konnten in Anwesenheit von Cäsiumcarbonat und einer spontanen Cyclisierung 1,3,4-trisubstituierte β -Carboline dargestellt werden (Abb. 9).



$R^2 = \text{H, OCH}_3$

$R^1 = \text{CH}_3, n\text{-C}_4\text{H}_9, \text{phenyl, thiophen}$

Abbildung 9: Route zu ,3,4-trisubstituierten β -Carbolen

Insgesamt konnten 1- und 1,3,4-trisubstituierte β -Carboline hergestellt werden, der Indol-Grundkörper (mit ggf. einem O-Methyl Rest an C-5) wurde in der Arbeit stets kommerziell erworben. Einen Zugang zu 1,4- bzw. 1,3-disubstituierten β -Carbolen konnte Kamlah jedoch nicht zeigen.

1.2 Carbazole

Ursprünglich war die Synthese von Carbazolen in meiner Arbeit nicht vorgesehen. Durch ein während meiner Promotion entwickeltes Eintopfverfahren konnten diese aber sehr leicht hergestellt werden. Daher soll an dieser Stelle kurz auf die Eigenschaften und die gängigsten Syntheserouten zu Carbazolen eingegangen werden.

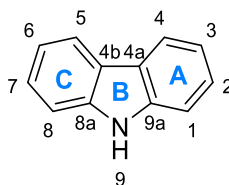


Abbildung 10: Das Grundgerüst von Carbazolen

Carbazole sind formal 2-Desaza-Analoga von vollständig aromatischen β -Carbolen. Sie sind ebenfalls in der Natur weit verbreitet und spielen auch eine große Rolle in der Medizinischen Chemie. Die meisten natürlich vorkommenden Carbazolalkaloide wurden aus Pflanzen der Gattung *Murraya*, *Glycosmis* und *Clausena*, aus der Familie der Rutaceae isoliert.^[16]

Eine klassische Syntheseroute zu Carbazolen sind Variationen der Fischer-Indol-Synthese. In Abbildung 11 ist exemplarisch die de-novo-Synthese des Naturstoffes Mukolidine (**F**), vorkommend im Currybaum (*Murraya koenigii*), nach Chakraborty et al.^[17] aus dem Jahre 1982 dargestellt.

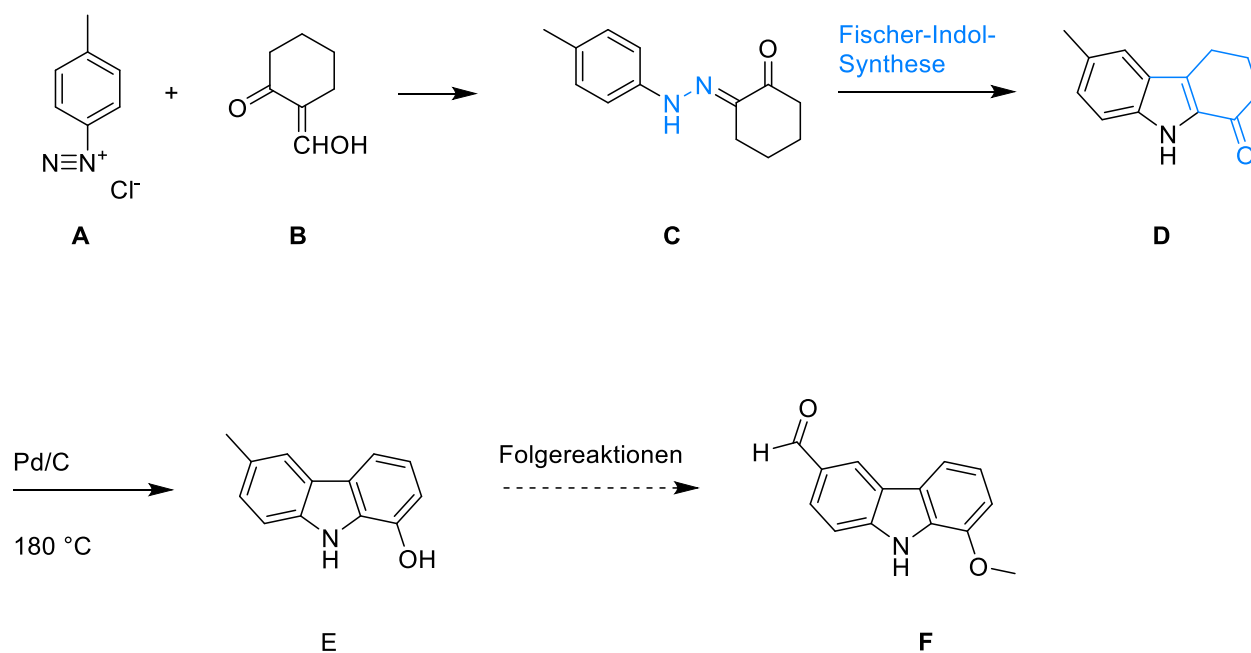


Abbildung 11: Totalsynthese von Mukolidine (F)

Dabei wurde zunächst das Hydrazon (C) aus den beiden Edukten, Toluoldiazoniumchlorid (A) und 2-(Hydroxymethylen)cyclohexan-1-on (B) mithilfe einer Japp-Klingemann-Reaktion hergestellt. Danach schließt sich der Schlüsselschritt einer Indol-Fischer-Synthese zum 1-Oxotetrahydrocarbazol (D) an. Nach einer Dehydrierung mit Pd/C (Palladium auf Kohlenstoff) bei 180 °C wird das 1-Hydroxycarbazol (E) erhalten. Über weitere Folgereaktionen, eine O-Methylierung der Hydroxygruppe mit Diazomethan und eine Oxidation der Methylgruppe mit DDQ (2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon), konnte so das Mukolidine (F) dargestellt werden.^[17]

Neben Variationen der Fischer-Indol-Synthese werden in der Literatur auch des öfteren übergangsmetallkatalysierte Cyclisierungen von Diarylaminen beschrieben (bzw. deren Vorstufen) um Carbazole zu synthetisieren (Abb. 12A). Die Gruppe um *Knölker et al.*^[18] ging hingegen von Cyclohexa-1,3-dienen und Anilinen als Edukte aus, welche durch eine Eisen vermittelte oxidative Kopplung zu Carbazolen umgesetzt wurden (Abb. 12B). Diese Route via Cyclohexadienyl-tricarbonyl-Eisen Komplexe hat eine breite Anwendung bei der Synthese von Carbazolen gefunden^[18].

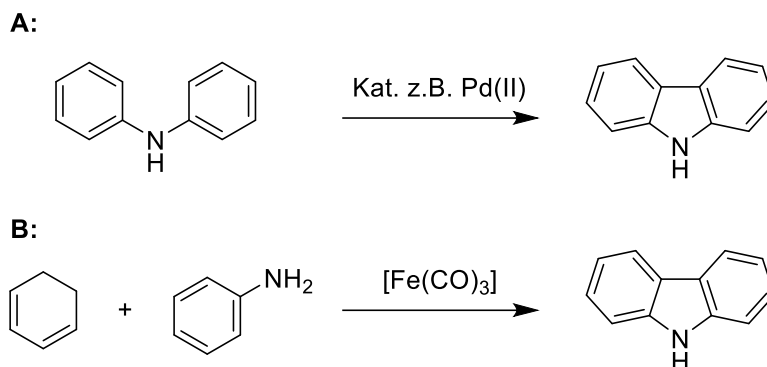


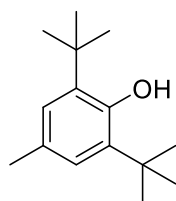
Abbildung 12: Schematische Darstellung weiterer Syntheserouten zu Carbazolen

1.3 Antioxidantien

Anfangs war auch die Synthese von „Grünen Antioxidantien“ in meiner Arbeit nicht vorgesehen. Durch den Kontakt mit Dirk Woortmann, der am Werner Siemens-Lehrstuhl für Synthetische Biotechnologie (WSSB) unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Thomas Brück promovierte, entstand gegen Ende meiner Laborarbeiten eine enge Kooperation.

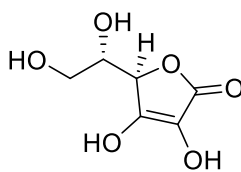
Antioxidantien verhindern oder verlangsamen die Oxidation anderer Substanzen. Diese Stoffe spielen in sehr vielen Bereichen eine wichtige Rolle, beispielsweise im menschlichen Körper, bei Pflanzen als sekundäre Pflanzenstoffe, sowie in der Lebensmittel- und Kosmetikindustrie^[19]. All die umfassenden Bereiche, in denen Antioxidantien mit entsprechenden Wirksystemen verwendet werden, zu nennen würde an dieser Stelle zu weit führen. Daher soll nur auf die grundlegenden Mechanismen von Antioxidantien eingegangen werden.

Im Generellen lassen sich für Antioxidantien drei wesentliche Wirkmechanismen formulieren, als Radikalfänger, Reduktionsmittel und Antioxidationssynergisten (Abb. 13).



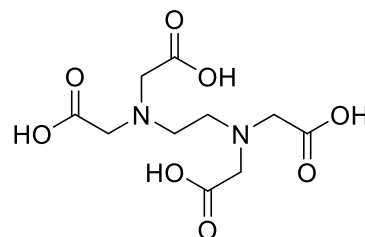
BHT

A



L-Ascorbinsäure

B



EDTA

C

Abbildung 13: Ausgewählte Antioxidantien mit verschiedenen Wirkmechanismen

Synthetisch hergestellte Radikalfänger wie das BHT (**A**) (Butylhydroxytoluol) können durch ihre sterisch gehinderte Phenolgruppe im Zuge einer Oxidationsreaktion mit einer anderen radikalischen Verbindung selbst ein stabiles und reaktionsträges Radikal bilden. Es kommt zu einem Abbruch der Radikalreaktionskette, das gebildete BHT-Radikal reagiert nicht weiter^[20]. Zu dieser Gruppe zählen auch natürliche Stoffe wie beispielsweise die Tocopherole (Vitamin E).

Ein weiterer Mechanismus der Antioxidantien ist die Eigenschaft als Reduktionsmittel mit einem niedrigen Redox-Potential. Als Beispiel wird die L-Ascorbinsäure (**B**) (Vitamin C), weitverbreitet als wasserlösliches Antioxidans eingesetzt. Die antioxidative Wirkung kommt hierbei zustande, indem das entsprechende Antioxidans (in diesem Fall die Ascorbinsäure zur Dehydroascorbinsäure) anstatt der zu schützenden Verbindung oxidiert wird.

Als letzte Gruppe der Antioxidantien seien noch die Antioxidations synergisten erwähnt. Wie die Endung „-synergisten“ schon vermuten lässt, handelt es sich hierbei um Stoffe, die Antioxidantien in ihrer Wirkung unterstützen. Das Antioxidationsmittel EDTA (**C**) (Ethyldiamintetraessigsäure) komplexiert beispielsweise Metallionen und unterstützt so u.a. die Wirkung anderer Antioxidantien^[21].

In meiner Kooperation mit Dirk Woortmann spielten ausschließlich Mechanismen der Radikalfänger eine Rolle. Das BHT (**A**) (Butylhydroxytoluol) diente dabei als synthetische Leitsubstanz, welche derzeit als Antioxidationsmittel zum protektiven Schutz von Kerosin in Flugbenzin verwendet wird. Dabei wird versucht, die Bildung unerwünschter Produkte

aus der Oxidation der Kerosinbestandteile zu unterbinden. Zum einen stellen diese unerwünschten Oxidationsprodukte durch Bildung von Peroxiden explosive Stoffe dar oder verstopfen zum andern durch Ausfällungsprodukte wichtige Treibstoffdüsen eines Flugzeuges^[20].

2. Themenstellung und Syntheseplanung

2.1 Themenstellung

Im Arbeitskreis Bracher wurden bereits mehrere Routen zur Synthese von β -Carbolinen etabliert und die erhaltenen Verbindungen hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht. Die letzten beiden Dissertationen hierbei waren, wie in der Einleitung schon beschrieben, von Alexandra Kamlah^[6] und Anne Wurzelbauer^[5].

Ziel dieser Arbeiten war es, alternative Syntheserouten zu hochsubstituierten β -Carbolinen zu entwickeln, mit besonderem Augenmerk auf einen sehr variablen und kurzen Syntheseweg. Die meisten herkömmlichen Syntheserouten verwenden Tryptamin- bzw. Tryptophanderivate als Edukte, was dazu führt, dass nur in sehr begrenztem Maße Strukturvariationen am Benzenring (Ring C) und an C-3 und C-4 des Pyridinrings (Ring A) möglich sind. Das Augenmerk dieser Arbeit lag daher vor allem darauf, bisher nicht oder nur schwer realisierbare Variationen der Substitutionsmuster im Ring A zu eröffnen.

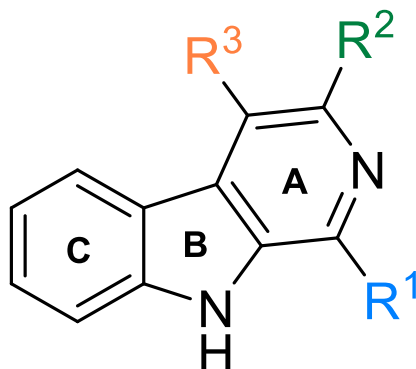


Abbildung 14: β -Carboline-Grundgerüst und Substitutionsmuster

Maßgeblich für alle gewählten Syntheserouten war die Veröffentlichung von Kim *et al.*^[22], welche eine elegante Synthese mittels einer Aza-Alkylierung/Michael Reaktion ausgehend von 2-(Tosylamino)phenyl α,β -ungesättigten Ketonen zu Diketoindolen aufzeigte (Abb. 15). Ein plausibler Reaktionsmechanismus wird im Kapitel 3.1.3 noch ausführlich erklärt.

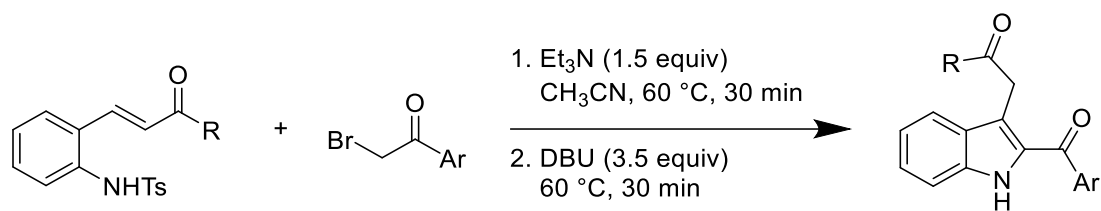


Abbildung 15: Diketoindolsynthese nach Kim et al.^[22]

2.2 Syntheseplanung

2.2.1 Synthese 1,3-disubstituierter β -Carboline

Als erste Syntheseroute wurde eine Variante geplant, welche einen schnellen Zugang zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen ermöglichen sollte. Um möglichst variabel im Ring C zu bleiben, wurde als Ausgangssubstanz 2-Aminobenzylalkohol gewählt, welcher ein kostengünstiges Edukt darstellt (10 g unter 20 Euro bei Sigma Aldrich^[23]). Es sind viele ringsubstituierte Analoga dieser Verbindung kommerziell erhältlich oder leicht herstellbar, wodurch Variationen im Ring C sehr leicht vorgenommen werden könnten.

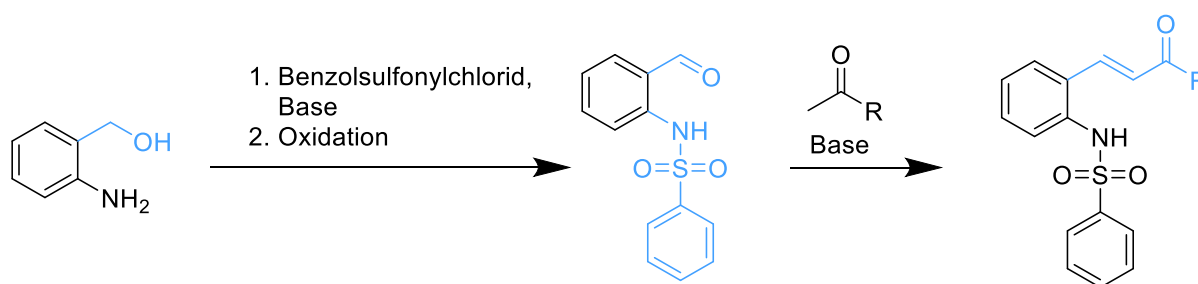


Abbildung 16: Die ersten Stufen zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen

Zunächst sollte mit Benzolsulfonylchlorid unter Zuhilfenahme einer geeigneten Base das Sulfonamid hergestellt werden und danach in einem zweiten Schritt der primäre Alkohol zum entsprechenden Benzaldehyd oxidiert werden. Nachfolgend würde eine Claisen-Schmidt-Kondensation des aromatischen Aldehyds mit einem aliphatischen oder aromatischen Methylketon zu einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung umgesetzt werden^[24] (Abb. 16).

Mit der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung sollte nun der in der Themenstellung erwähnte Schlüsselschritt vollzogen werden. Es sollte aus diesem Edukt durch Reaktion mit einem α -Halogenketon und einer geeigneten Base das Diketoindol in einem einzigen Syntheseschritt hergestellt werden^[22].

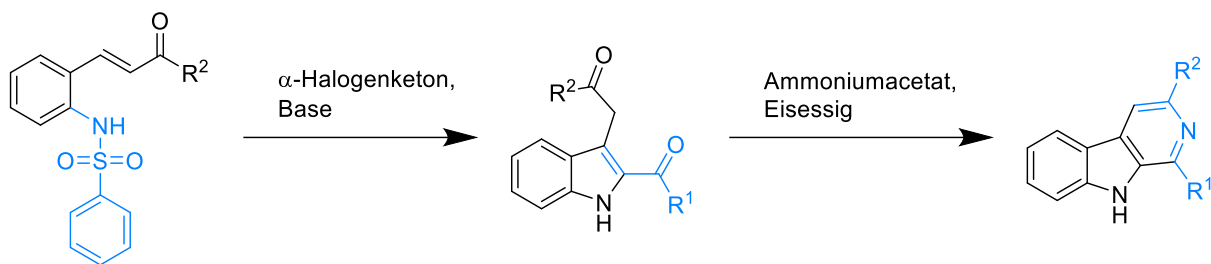


Abbildung 17: Die letzten Syntheseschritte zu 1,3-disubstituierten β -Carbolen

In einem finalen Schritt sollte das Diketoindol mit Hilfe von Ammoniumacetat und Eisessig unter formalem Einbau von Ammoniak zu einem entsprechenden 1,3-disubstituierten β -Carbolen umgesetzt werden^[25] (Abb. 17).

Die Umsetzung von Diketoindolen zu β -Carbolen oder Carbazolen wurde bereits in einer Veröffentlichung von Duval^[25] beschrieben, jedoch mit grundsätzlich unterschiedlicher Diketoindolsynthese, bei welcher im letzten Schritt eine Friedel-Crafts-Acylierung durchgeführt wird. Wie für Friedel-Crafts-Acylierungen üblich, werden diese im stark sauren Milieu durchgeführt. Es konnten dabei alle Indole isoliert und wahlweise mit einer nachträglichen Behandlung mit Eisessig/Ammoniumacetat zu β -Carbolen oder durch Behandlung mit Natronlauge zum entsprechenden Carbazol umgesetzt werden (Abb. 18). Auf die Reaktionsmechanismen wird im Kapitel 3.1 noch genauer eingegangen.

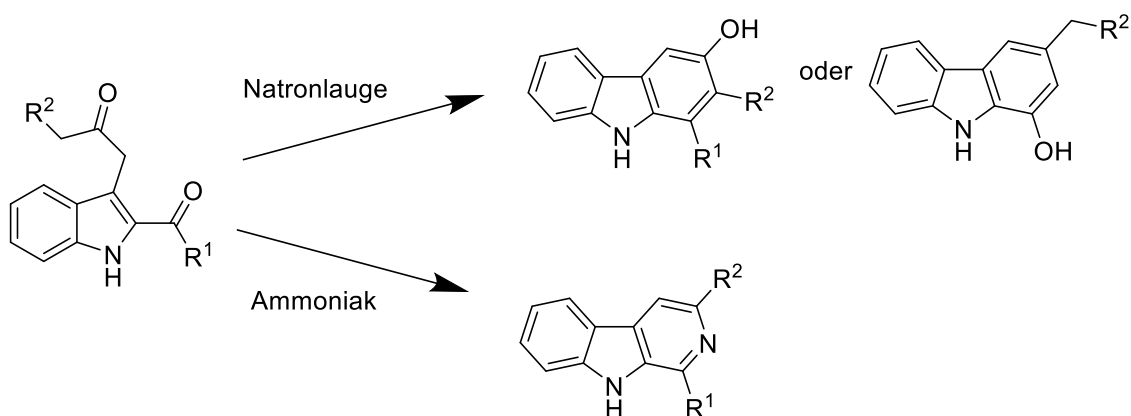


Abbildung 18: Synthese von β -Carbolen und Carbazolen nach Eric Duval und Gregory D. Cuny^[25]

Dem entgegen befinden wir uns bei der geplanten Diketoindolsynthese im stark basischen Milieu. Hierbei lässt sich möglicherweise das resultierende Indol nicht isolieren, da es direkt weiter zum entsprechenden Carbazol reagiert. Die Herausforderung ist demnach die Etablierung eines divergenten Eintopfverfahrens hin zu β -Carbolinen oder wahlweise Carbazolen.

Neben aliphatischen und aromatischen Resten soll auch eine Variante versucht werden, aus der β -Carboline mit Methylestern in Position C-1 oder C-3 resultieren.

2.2.2 Ein neuer Zugang zu 1-substituierten β -Carbolinen

Unter Verwendung der im Kapitel 2.2.1 beschriebenen Chemie zur Herstellung von 2-Acylindolen mit Carbonyl-methyl-Resten an C-3 sollte auch ein neuartiger Zugang zu 1-substituierten β -Carbolinen etabliert werden. Ausgehend von gut zugänglichen 2-Nitrophenyl-acrylsäureamiden sollten über Reduktion der Nitrogruppe und N-Sulfonylierung Intermediate hergestellt werden, die mittels N-Alkylierung mit α -Bromketonen und basenvermittelter Cyclisierung zu 2-Acylindol-3-acetamiden umgesetzt werden. Wie schon in Kapitel 2.2.1 beschrieben, lassen sich Pyridinringe an Aromaten anellieren, indem formal 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen mit Ammoniak kondensiert werden. Um ausgehend von hier anvisierten 2-Acylindol-acetamiden zu den 1-substituierten β -Carbolinen zu gelangen, musste also ein Weg gefunden werden, die Amidgruppe an C-3 chemoselektiv zum Aldehyd zu reduzieren, ohne dass die Ketogruppe (C-2) reduziert wird. Die Einkondensierung von Ammoniak im folgenden Schritt würde die 1-substituierten β -Carboline liefern (Abb. 19, 20).

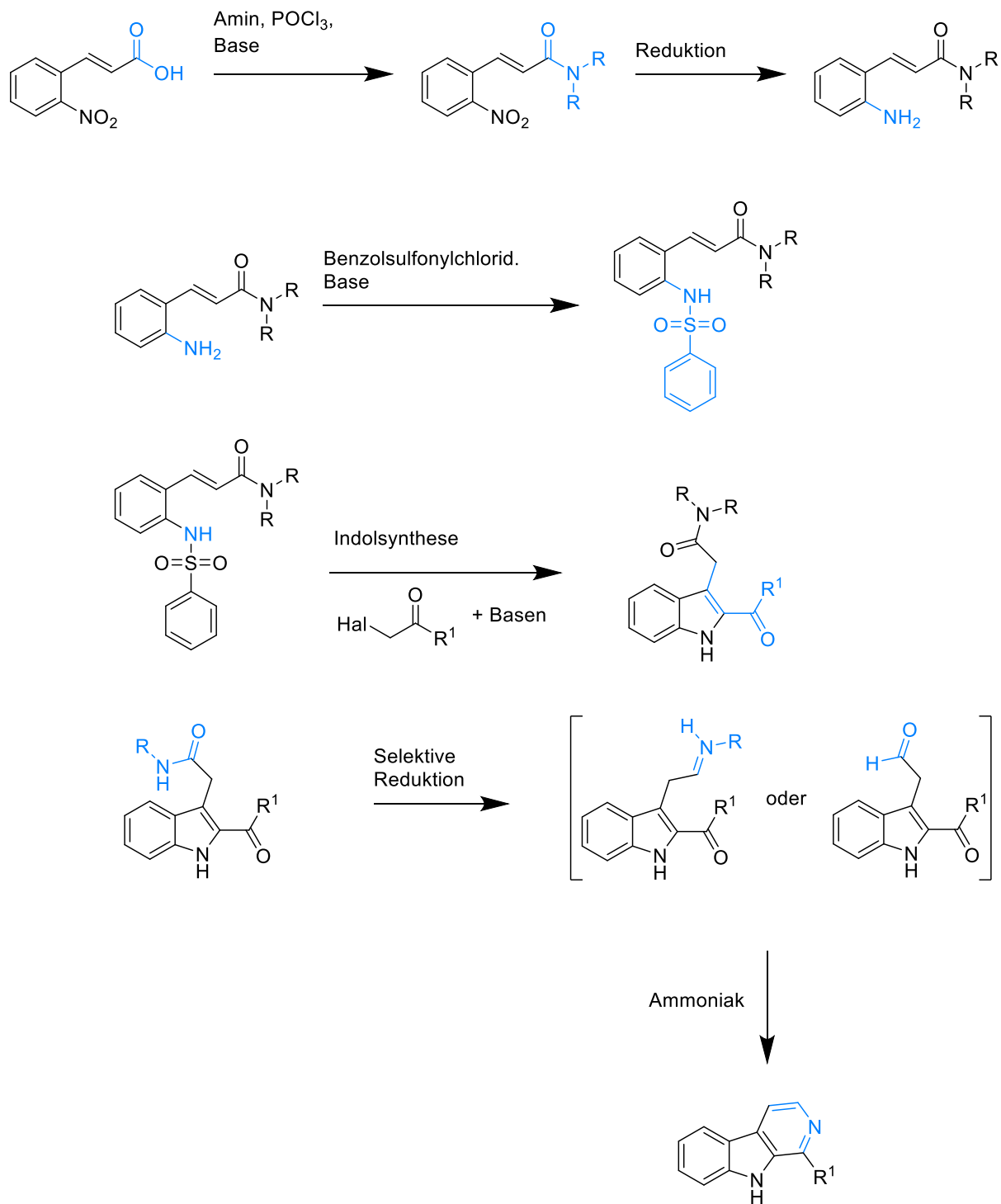


Abbildung 19: Geplante Synthese von 1-substituierten β -Carbolenen

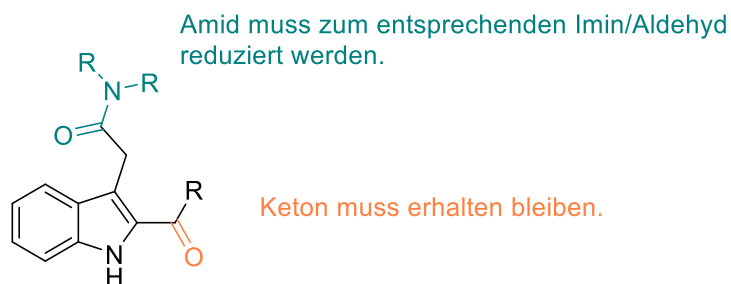
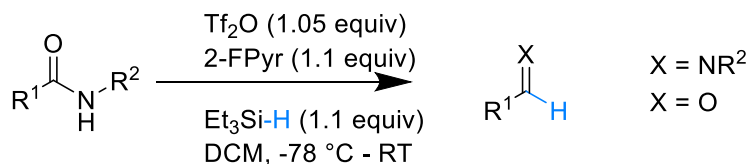


Abbildung 20: Die Problematik der selektiven Amidreduktion

Die Fachliteratur bietet eine sehr überschaubare Palette an Methoden zur selektiven Reduktion von Carbonsäureamiden zu Aldehyden in Gegenwart von Ketogruppen an. Als erfolgversprechend bewerteten wir eine Methode von Pelletier, Bechara und Charette, welche 2010 eine selektive Reduktion von sekundären Amiden zu Aldehyden (bzw. Iminen) vorstellten, die eine große Anzahl an reduzierbaren funktionellen Gruppen toleriert^[26]. Beschrieben wird die Aktivierung des selektiv zu reduzierendem sekundärem Amid mithilfe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und 2-Fluorpyridin. Es wird ein Trifluormethansulfonsäureester am Sauerstoff des Amids dargestellt und anschließend mit Triethylsilan reduziert (Abb. 21).

Abbildung 21: Geplante selektive Amidreduktion nach Pelletier et al.^[26]

Die durch selektive Reduktion der Amidgruppe erhaltenen Imine oder Aldehyde sollten möglichst im Eintopfverfahren, durch Behandlung mit einer Ammoniakquelle zu den anvisierten 1-substituierten β -Carbolinen umgesetzt werden. Bei dem resultierenden β -Carbolin stammt der Kohlenstoff C-3 aus dem Kohlenstoff des ursprünglichen Amides (Abb. 22).

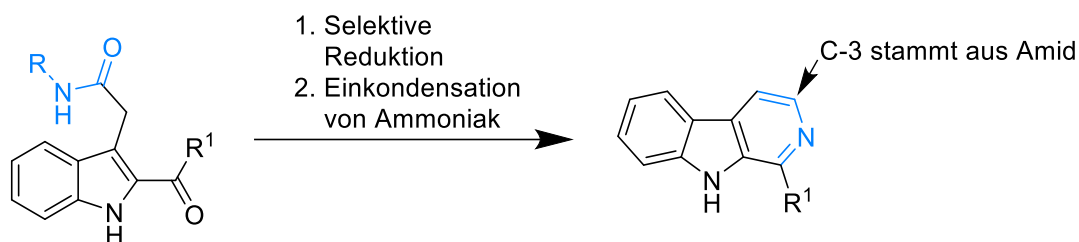


Abbildung 22: Herkunft des C-3 Kohlenstoffes des Endproduktes

2.2.3 Synthese von 1,4-disubstituierten β -Carbolinen

In einer letzten geplanten Variante sollte, aufbauend auf den zuvor beschriebenen Synthesestrategien, ein neuer Zugang zu 1,4-disubstituierten β -Carbolinen entwickelt werden. Ziel ist das Einbringen verschiedener elektronenziehender Gruppen in der Position 4 des entsprechend resultierenden β -Carbolines. Hierbei sollte anstatt von Amiden als funktionelle Gruppe auch die Sulfon- und Nitro-Gruppe versucht werden.

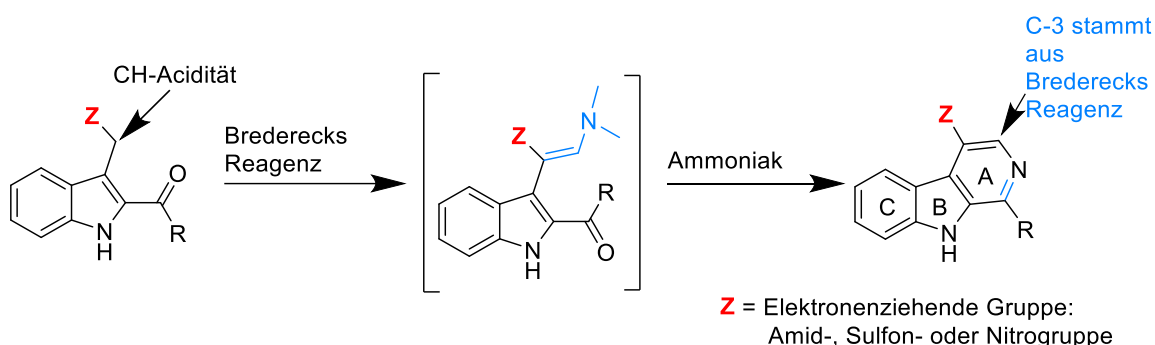


Abbildung 23: Die „Brederecks Route“

Durch die elektronenziehenden Gruppen **Z** in der Seitenkette nutzt man die dadurch resultierende CH-Acidität am alpha-ständigen C-Atom, um dort mit dem Brederecks Reagenz angreifen zu können.

Der Clou bei dieser geplanten Synthese ist, dass der Kohlenstoff C-3 des gewünschten Produktes aus dem Brederecks Reagenz stammt und nicht, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, aus dem selektiv reduzierten Amid. Die elektronenziehende Gruppe in Position 4 neben einem variablen Rest in Position 1 des β -Carbolines lässt sich somit elegant darstellen (Abb. 23).

Neben der bereits in Kapitel 2.2.2 beschriebenen Synthese für die 2-Acylindolacetamide ist die Synthese von Strukturanaloga mit einer Nitro- oder Sulfon-Gruppe anstelle des Amides erforderlich. Um dies möglichst effizient zu realisieren, sollte als gemeinsame Vorstufe, das *N*-(2-Formylphenyl)benzolsulfonamid gewählt werden, welches in Kapitel 2.2.1 ebenfalls schon Verwendung findet, um α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen bereitzustellen. Auf ähnliche Weise sollte das α,β -ungesättigte Sulfoxid, welches noch in einem zusätzlichen Schritt zum Sulfon oxidiert werden sollte, bzw. die α,β -ungesättigte Nitroverbindung hergestellt werden. Nach jeweiliger erfolgreicher Indolsynthese sollte die Synthese zu entsprechenden 1,4-disubstituierten β -Carbolen durchgeführt werden (Abb. 24).

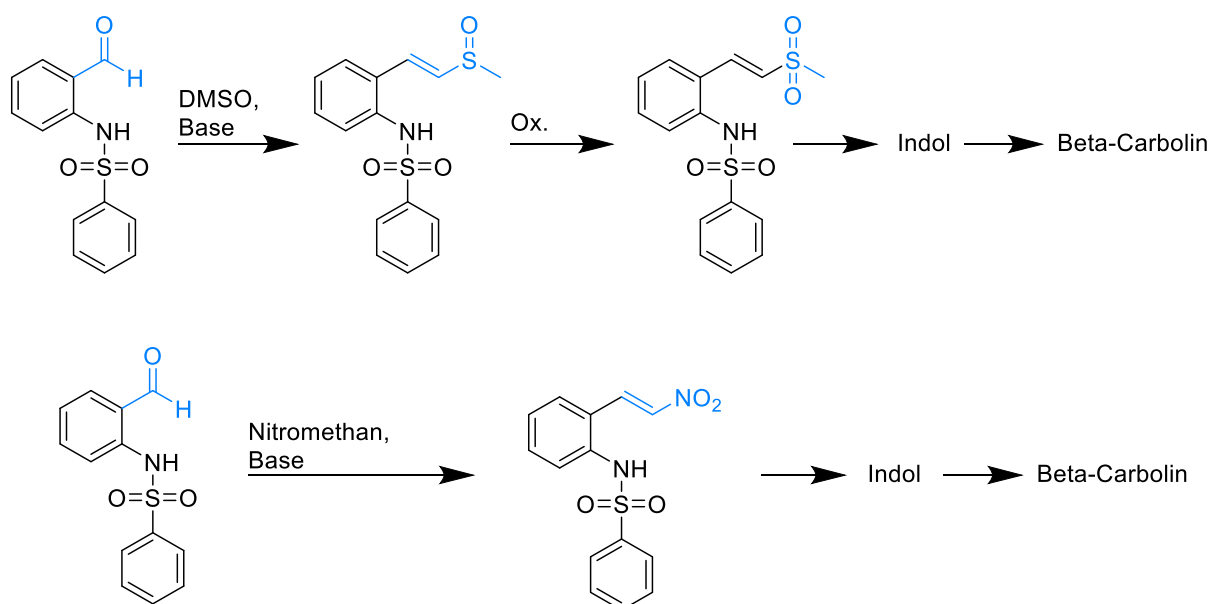


Abbildung 24: Vorstufen für die „Brederecks Route“

3. Synthesen

Die folgende Beschreibung der Synthesen ist in die bereits geplanten drei Themenbereiche untergliedert. Der erste Abschnitt beschreibt die Synthese von 1,3-disubstituierten β -Carbolinen, der zweite Abschnitt beinhaltet die Synthese von 1-substituierten β -Carbolinen und der dritte die Synthese von 1,4-disubstituierten β -Carbolinen. Nach diesen drei Teilen schließt sich ein Projekt mit Dirk Woortman von der Technischen Universität München zu neuartigen Antioxidantien an.

3.1 Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen

3.1.1 Synthese des *N*-sulfonylierten 2-Aminobenzaldehyds

Als Edukt für dieses Teilprojekt konnte der preisgünstige 2-Aminobenzylalkohol käuflich erworben werden. Die Umsetzung mit Benzylsulfonylchlorid lieferte das entsprechende Sulfonamid. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung aus dem Benzalkohol mit Hilfe von Pyridiniumchlorochromat (PCC) zum entsprechenden Benzaldehyd oxidiert^[27].

Pyridiniumchlorochromat, welches auch Corey Reagenz genannt wird, stellt als Chrom(VI)-Verbindung ein toxisches und kanzerogenes Oxidationsmittel dar. Deswegen sollte für diese Oxidation nach Möglichkeit eine andere Methode verwendet werden. Aus diesem Grund wurde nach Isolierung des Sulfonamides eine Swern-Oxidation, welche ein deutlich besseres toxisches Profil aufweist, durchgeführt. Dabei wurde nach einer allgemeinen Vorschrift aus dem Organikum gearbeitet^[28] (Abb. 25).

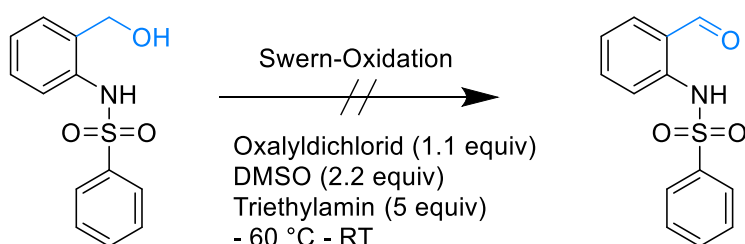


Abbildung 25: Die Swern-Oxidation

3. SYNTHESSEN

Diese Swern-Oxidation war jedoch nicht erfolgreich. Eine alternative Dess-Martin-Oxidation wurde aus Kostengründen nicht in Erwägung gezogen.

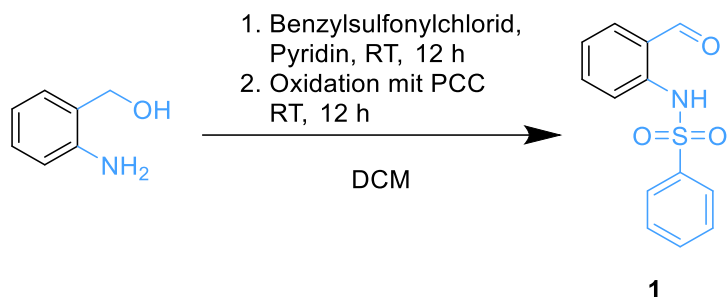


Abbildung 26: Die erste Stufe zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen

Mit einer Ausbeute von 75 % über beide Schritte war die N-Sulfonylierung/Corey-Suggs-Oxidation eine trotzdem sehr schnelle Methode, um zum gewünschten Produkt **1** zu kommen (Abb. 26).

3.1.2 Claisen-Schmidt-Kondensation

Mit Verbindung **1** in Händen wurde zum Aufbau der gewünschten Michael-Systeme Claisen-Schmidt-Kondensationen^[24] mit geeigneten Methylketonen (Aceton, 2-Butanon, Acetophenon) mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt^[29]. Die Umsetzung erfolgte mit einer 10 prozentigen Natronlauge (1.37 Äquivalente) bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 24 h in Ethanol (Verbindungen **2**, **3**) oder in Aceton (Verbindung **4**) (Abb. 27).

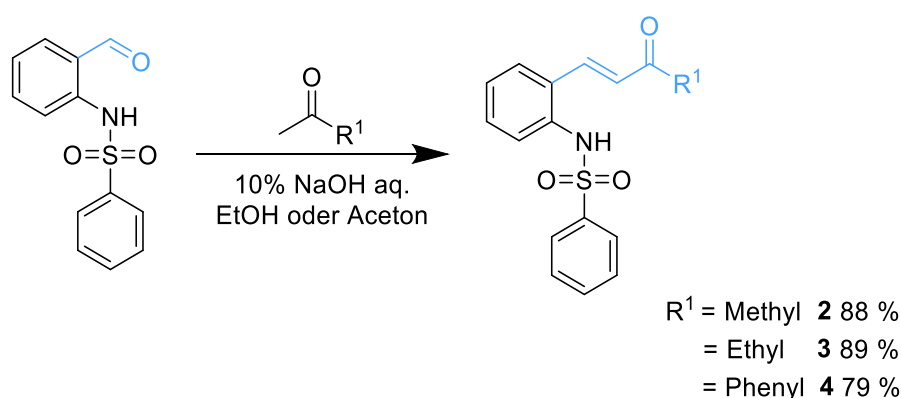


Abbildung 27: Claisen-Schmidt-Kondensation^[24]

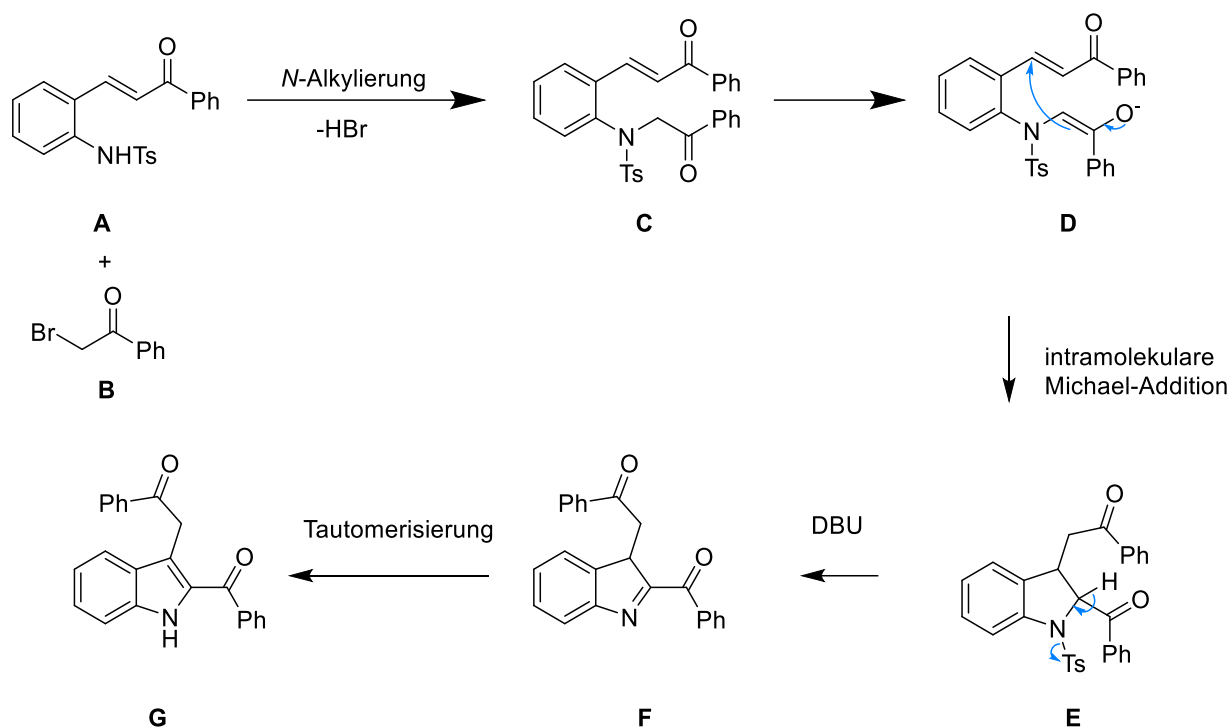
Die Claisen-Schmidt-Kondensation stellt hier eine sehr günstige und einfache Methode dar, α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen herzustellen. Diese schon im Jahre 1881 beschriebene Form der gekreuzten Aldolreaktion findet in der Literatur sehr oft Anwendung bei der Herstellung von einfachen Ausgangsstoffen für komplexere Synthesen^[24].

Es hätte sich auch eine Wittig Reaktion mit entsprechenden, teilweise kommerziell erhältlichen, Yliden angeboten. Dies wurde hier jedoch aufgrund der guten Ausbeuten und einfachen Handhabung der Claisen-Schmidt-Kondensation zunächst nicht weiterverfolgt.

3.1.3 Synthese der Diketoindole

Stevens *et al.*^[30] etablierten erstmalig 2003 einen Zugang zu 2-Acylindole-3-Essigsäuren durch eine intramolekulare Michael Addition bei Raumtemperatur. Dies wurde in einem Eintopfverfahren, ausgehend von 2-Aminozimtsäuren demonstriert. Dabei wurde stets ein Methylester anstatt eines Ketons in Vinyl-Stellung als Edukt verwendet. Bei den dort beschriebenen Reaktionen wurde typischerweise 1,6 mmol des Eduktes vorgelegt und mit 2,4 mmol des entsprechenden α -Halogenketons in Aceton eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und danach 4,8 mmol DBU hinzugefügt und für weitere 8 Stunden gerührt. Es wurde gezeigt, dass die Reaktion sowohl mit aromatischen also auch mit aliphatischen α -Halogenketonen durchführbar ist.

Kim *et al.* konnten 2015 eine stereoselektive Synthese von cis-2,3-disubstituierten Indolinen ausgehend von 2-(Tosylamino)phenyl α, β -ungesättigter Ketone aufzeigen, dabei wurden die besten Ergebnisse mit 1,5 Äquivalenten Triethylamin in Methanol erzielt.^[31] Nach diesen Erkenntnissen veröffentlichten Kim *et al.*^[22] 2016 eine weitere optimierte Eintopfvariante um Diketoindole, basierend auf den erwähnten Arbeiten von Stevens *et al.*^[30], mit einer deutlich geringeren Reaktionszeit von lediglich einer Stunde. Die Reste des 2-Acyl-Ketons wurden dabei nicht variiert. Das aliphatische Keton in der Seitenkette (an C-3) wurde mit verschiedenen aromatischen und aliphatischen Resten dargestellt. Kim *et al.* zeigten eine schnelle Synthese zu Diketoindolen und veröffentlichten zudem einen möglichen Reaktionsmechanismus^[22] (Abb 28).

Abbildung 28: Diketoindol-Synthese nach Kim et al.^[22]

Zunächst wird eine Azaalkylierung durch das jeweilige verwendete α -halogenierte Keton beschrieben (**C**). Diese neu eingefügte Seitenkette ist in der α -Stellung zur Carbonylgruppe CH-azide und kann durch Triethylamin deprotoniert werden. Somit liegen ein Michael-Donor-System und ein Michael-Akzeptor-System in einem Molekül vor, es kommt zur intramolekularen Michael-Addition und es wird eine Indolin-Verbindung (**E**) erhalten. Im nächsten Schritt wird mithilfe von DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) ein Eliminationsschritt durchlaufen, welcher bei einer 3*H*-Indol-Verbindung endet (**F**). Durch Tautomerisierung wird schließlich das gewünschte Diketoindol erhalten (**G**).

Mithilfe dieser Vorschrift konnten folgende Diketoindole hergestellt und isoliert werden. Entsprechend der Vorschrift wurde ein Äquivalent der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung mit 1,5 Äquivalenten des α -Bromketons und 1,5 Äquivalenten Triethylamin in Acetonitril bei 60 °C gerührt. Nach 30 Minuten wurden 3,5 Äquivalente DBU hinzugegeben und für weitere 30 Minuten gerührt (Abb. 29).

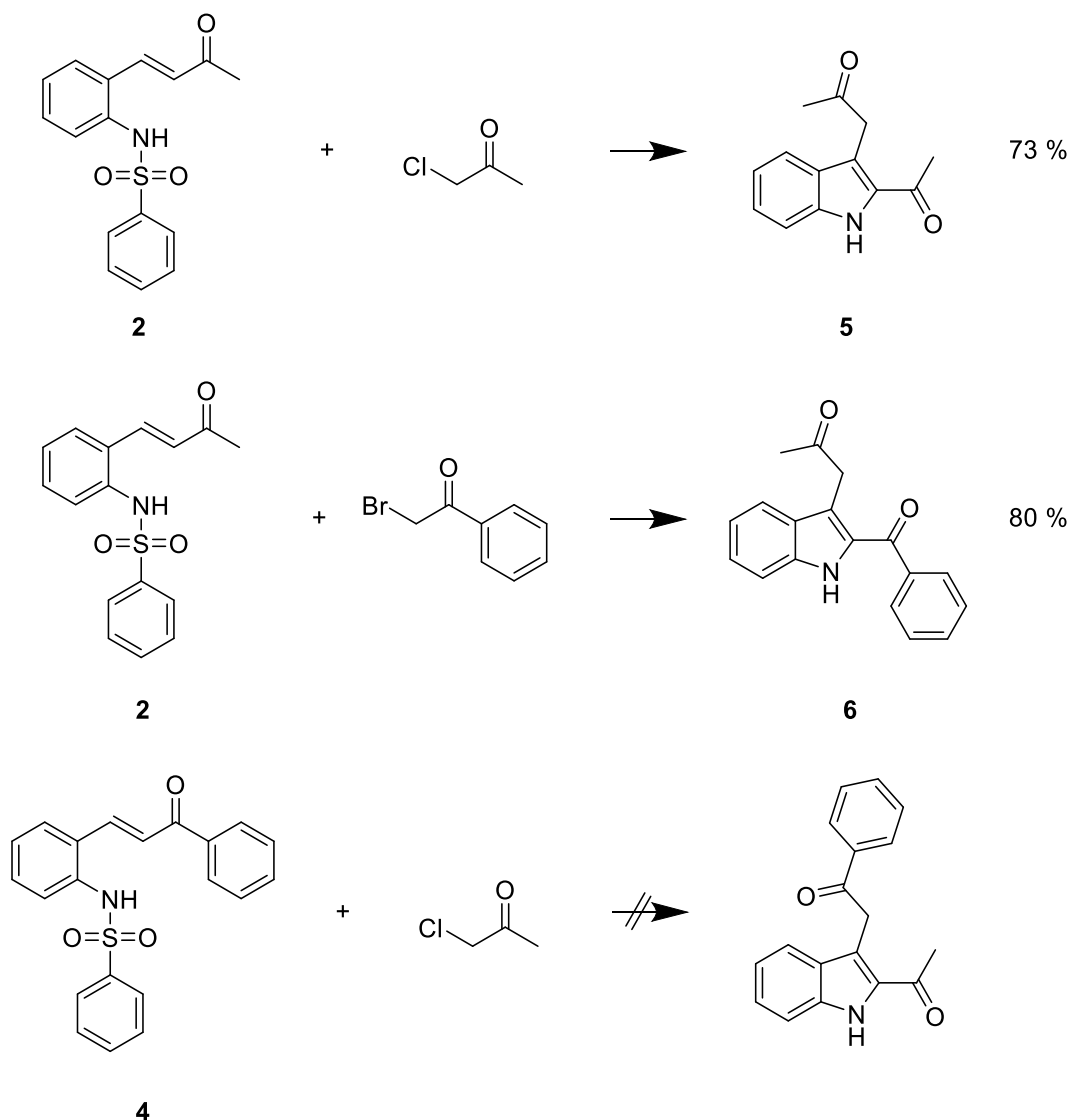


Abbildung 29: Synthetisierte Diketoindole

Abweichend von der in der Literatur beschriebenen Synthese wurden auch Varianten mit Chloraceton erfolgreich durchgeführt. Da Bromaceton käuflich nicht zu erwerben war und der Herstellungsaufwand nicht im Verhältnis stand zu der einfachen Verwendung des günstigen und käuflich zu erwerbenden Chloracetons, wurde die Reaktion mit Chloraceton vollzogen. Die Reaktion mit Chloraceton hat zunächst bei Edukt **(2)** gut funktioniert, jedoch beim Versuch der Umsetzung des Eduktes **(4)** zum entsprechenden Indol **(7)**, kam es anfangs zu erheblichen Problemen.

Das gewünschte Indol ließ sich unter den Standardbedingungen nicht herstellen, es konnte nur das eingesetzte Edukt zurückgewonnen werden. Daraufhin wurde versucht

die Reaktion bei höheren Temperaturen (70, 80 bzw. 100 °C, wenn nötig in einem geschlossenen Reaktionsgefäß) und bei Raumtemperatur laufen zu lassen, dies führte jedoch wieder zum gleichen negativen Ergebnis. Nachdem die Temperaturänderung sich nicht auf den Reaktionsverlauf auswirkte, wurden die Reaktionszeiten bei allen erwähnten Temperaturen auf 12 Stunden verlängert und in regelmäßigen Abständen eine Reaktionskontrolle durchgeführt. Die Vorgehensweise, diese Ansätze noch weitere 12 Stunden zu rühren, scheiterte ebenfalls. Es konnte bei längeren Laufzeiten und höheren Temperaturen nur eine zunehmende Zersetzung des Eduktes beobachtet werden. Da bei sonst gleichbleibenden Bedingungen die Änderung der Temperatur keinen Erfolg brachte und auch die Verwendung verschiedener Reaktionszeiten erfolglos war, musste ein anderer Weg gefunden werden.

Naheliegender war der Versuch, die Äquivalente des eingesetzten Chloracetons oder der beiden eingesetzten Basen, um jeweils 0,5 oder 1 Äquivalent zu erhöhen, um damit ebenfalls die vorher versuchten Varianten mit Änderung der Temperatur und der Reaktionszeit zu durchlaufen. Auch dies führte nicht zum gewünschten Ziel.

In einem letzten Versuch wurde die Reaktionsmischung genau nach Vorschrift angesetzt, jedoch wurde bei sonst exakt gleichen Bedingungen der Reaktionskolben direkt in das 60 °C warme Ölbad gegeben. Erstaunlicherweise funktionierte so die Reaktion zum gewünschten Diketoindol mit einer guten Ausbeute von 79 % (Abb. 30).

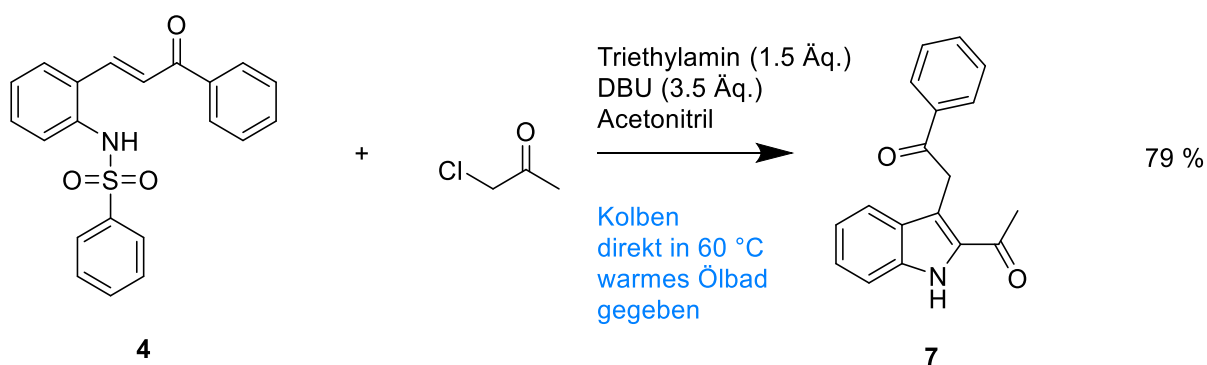


Abbildung 30: Die erfolgreiche Synthese mit Chloraceton

Möglich ist, dass sich das Chloraceton bei der Aufwärmphase auf die 60 °C zersetzt und eine Reaktionswärme unter 60 °C für die gewünschte Reaktion nicht ausreicht. Dies würde erklären, warum das Edukt nach den diversen gescheiterten Reaktionen

zurückgewonnen werden konnte. Denkbar ist auch eine Polymerisierung des Chloracetons, wie in einem Hinweis über die Inkompatibilität mit starken Basen und Hitze im Sicherheitsdatenblatt von Chloraceton beschrieben. Warum es jedoch nur bei dieser Synthese zu den Problemen kam, und nicht bei der Synthese von Verbindung **5** (siehe Abb. 29), die auch mit Chloraceton durchgeführt wurde, bleibt jedoch ungeklärt.

3.1.4 Cyclisierung von 1,5-Dicarbonylverbindungen zur Anellierung von Pyridinringen

Um in einem finalen Schritt aus den erhaltenen 1,5-Dicarbonylverbindungen β -Carboline herzustellen, bedarf es einer Anellierung eines Pyridinringes. Dies wurde beispielsweise bereits bei der Sampangin-Synthese nach Bracher^[32] aus Enaminoketonen mit Ammoniumchlorid und Eisessig bei 110-120 °C oder bei Duval und Cuny^[25] aus Diketoindolen mit Ammoniumacetat und Eisessig bei 60 °C angewandt.

Die hergestellten Diketoindole **5**, **6**, **7** (Abb. 26, 27) wurden nach der Veröffentlichung von Cuny *et al.*^[25] zu entsprechenden 1,3-disubstituierten β -Carbolenen umgesetzt. Abweichend von dieser Vorgabe wurde die Reaktionszeit auf 12 Stunden erhöht, um eine komplette Umsetzung der Edukte zu erhalten (Abb. 31).

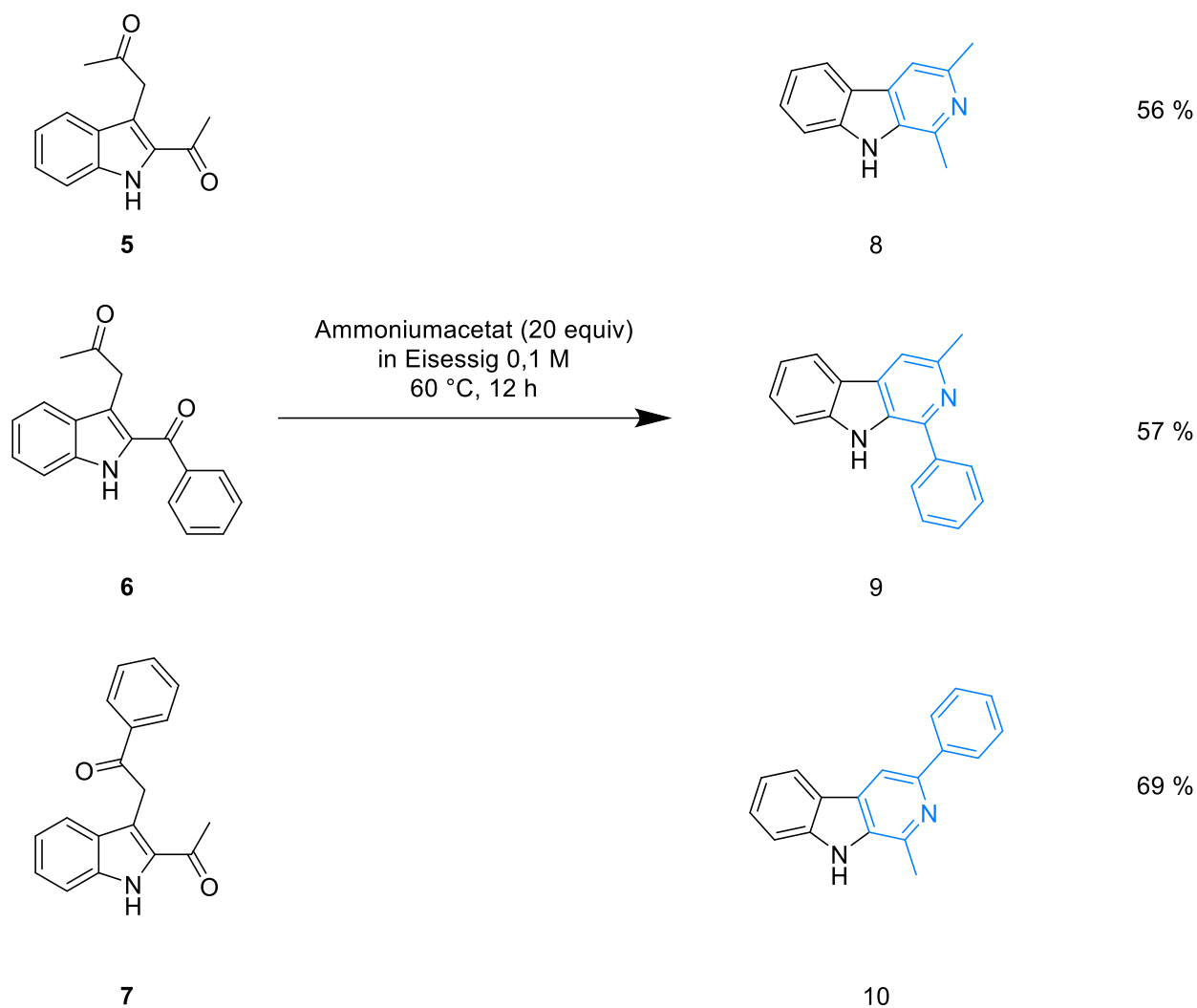


Abbildung 31: Ringschluss zum β -Carboline

Wie in Abbildung 31 dargestellt, wurden nur Methyl- und Phenyl-substituierte β -Carboline synthetisiert. Bisher wurden in dieser Arbeit keine Variationen mit entsprechenden Ethylresten anstelle von Methyl- oder Phenylresten beschrieben. Dies soll nun im folgenden Kapitel behandelt werden.

3.1.5 Die Carbazolsynthese im Eintopfverfahren

Nachdem die Synthese von Diketoindolen erfolgreich mit verschiedenen α -Halogenketonen abgeleitet von Aceton bzw. Benzophenon durchgeführt worden war, wurde auch mit 1-Brom-2-butanon versucht, das entsprechende Diketoindol herzustellen (Abb. 32).

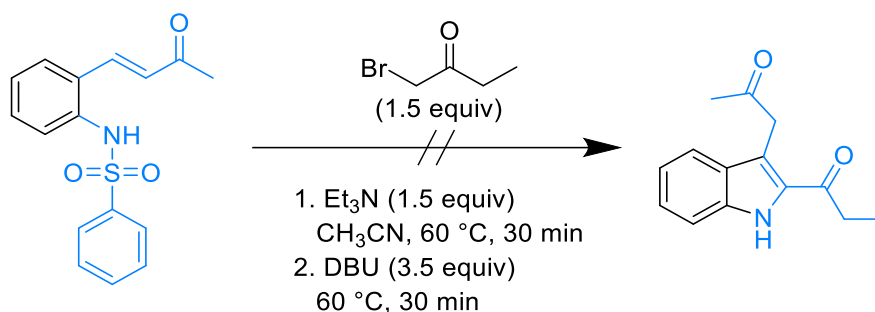
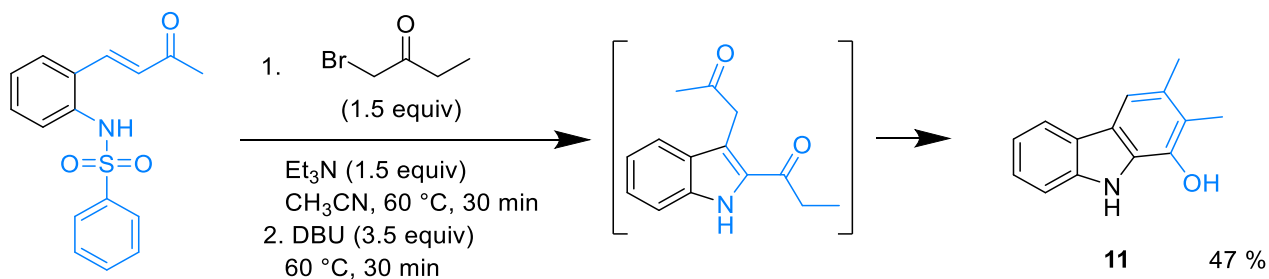


Abbildung 32: Reaktion mit 1-Brom-2-butanon

Das erwartete Indol konnte nicht isoliert werden, dafür konnte das 1-Hydroxycarbazol **11** mit 47 % Ausbeute erhalten werden (Abb. 33).

Abbildung 33: Eintopfreaktion zum Carbazol **11**

Das intermediär entstandene Diketoindol reagierte hier aufgrund des basischen Milieus direkt weiter zum 1-Hydroxycarbazol. Bei der Durchführung des Versuches bei Raumtemperatur unter Einhaltung der anderen Parameter konnte allerdings die Verbindung **12** (Abb. 34) mit 17 % Ausbeute isoliert werden.

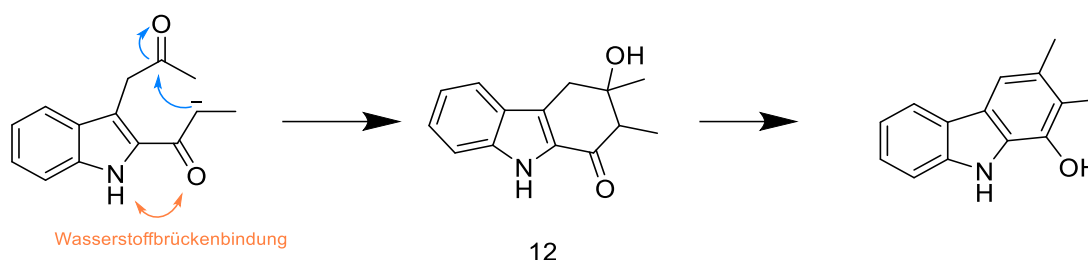


Abbildung 34: Isoliertes Zwischenprodukt 12

Demzufolge greift nach erfolgter Deprotonierung das entsprechende Enolat nucleophil am Methylketon an, wobei sich das β -Hydroxyketon als Zwischenprodukt **12** bildet. Nach einer β -Eliminierung von Wasser und Tautomerisierung wird das 1-Hydroxycarbazol gebildet (Abb. 34).

Denkbar wäre auch das umgekehrte Szenario, dass das Enolat des Methylketons an C-3 am Ethylketon an C-2 nucleophil angreift, was zum 3-Hydroxycarbazol führt. Warum diese Reaktion trotzdem nicht zu beobachten ist, soll im Folgenden genauer betrachtet werden.

Möglicherweise könnte sich eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem NH des Indols und dem benachbarten Enolat begünstigend auf die beobachtete Reaktion zum Carbazol auswirken (Abb 34). Dichtefunktionaltheoretische Berechnungen¹ wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob eine Vorzugskonformation der Ausgangsverbindung vorliegt. Dies könnte durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung hervorgerufen werden, welche die besonders hohe Selektivität zum entsprechenden 1-Hydroxycarbazol auslösen könnte. Die Strukturoptimierung lieferte zwei Vorzugskonformere mit unterschiedlichen Torsionswinkeln des Carbonyls zum angrenzenden Indolring.

Für den Abstand der vermuteten Wasserstoffbrückenbindung im Konformer A wurde eine Distanz zwischen dem betreffenden Wasserstoff und Sauerstoff von 2,3 Å

¹ DFT-Struktur- und Schwingungsfrequenz-Berechnungen wurden von Dr. M. Grandl mit dem Programmpaket Gaussian09, Rev. B.01 und dem Basissatz B3LYP/6-31g(d,p) durchgeführt.

berechnet (Abb. 35). Laut Literatur^[33] handelt es sich bei 2,2 Å Abstand von Wasserstoff zum Sauerstoff in Kombination mit einer prozentualen Wellenzahldifferenz der NH-Schwingungen der berechneten IR-Spektren beider Konformere (Abb. 36) von ca. 1%^[33] um die Ausbildung einer sehr schwachen Wasserstoffbrückenbindung.

Beide Konformere sind energetisch nahezu identisch, wobei Konformer **A**, welches eine intramolekulare H-Brücke ausbilden kann, um 4,10 kJ/mol stabiler ist. Auf Grund des geringen Energieunterschieds kann man erwarten, dass bei den durchgeführten Reaktionsbedingungen beide Konformere nahezu gleich populierte sind. Die Berechnungen lassen daher vermuten, dass eine substratinduzierte Selektivität ausgelöst durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung für die Entstehung des einen und nicht des anderen denkbaren Carbazols nur eine untergeordnete Rolle spielt.

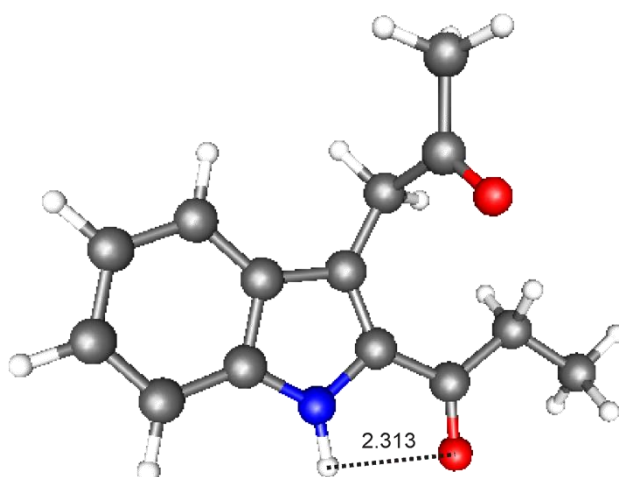


Abbildung 35: Länge der potentiellen Wasserstoffbrückenbindung in Å

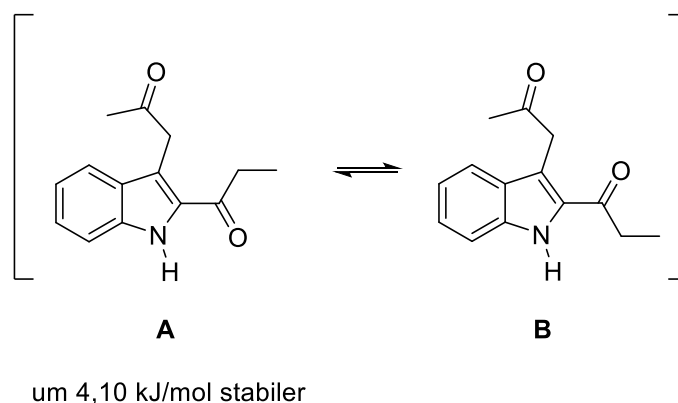


Abbildung 36: Konformationsisomere

Die Berechnung zeigte ebenfalls, dass die Ketogruppe des 2-Acylindols in beiden Vorzugskonformeren in der gleichen Ebene liegt wie das Indol-Grundgerüst. Dies ist auf das verlängerte delokalisierte π -Elektronen-System zurückzuführen. Deshalb können, wie in Abbildung 37 gezeigt, zwei mesomere Grenzstrukturen formuliert werden.

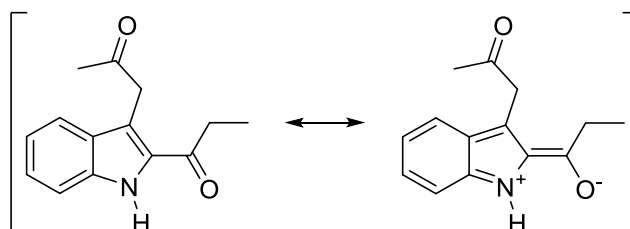
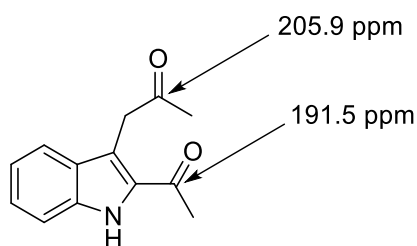


Abbildung 37: Mesomere Grenzstrukturen

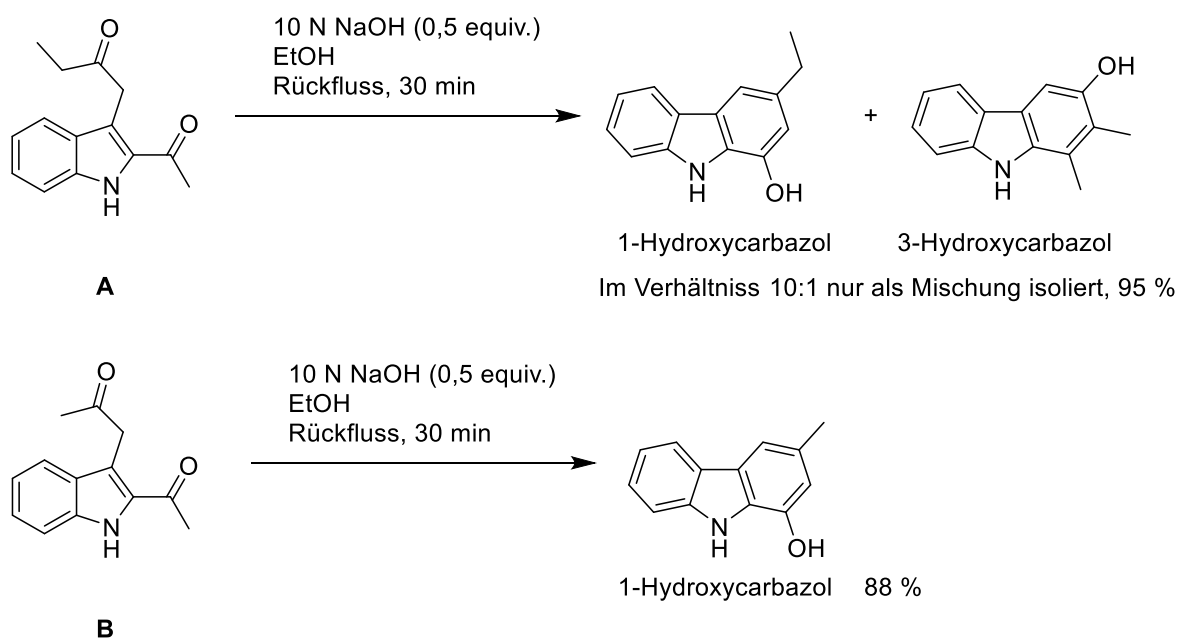
Vielmehr deutet die unterschiedliche chemische Verschiebung der beiden Ketogruppen im ^{13}C -NMR von Verbindung **5** (Abb. 38) darauf hin, dass die unterschiedliche Elektrophilie für die bemerkenswerte Selektivität verantwortlich ist. Im Vergleich der beiden Methylketone (Verbindung **5**, Abb. 38) besitzt das 2-Acyl-Methylketon eine um 14.4 ppm geringere Tieffeldverschiebung. Aromatische Ketone weisen auch in der Literatur eine stets geringere Verschiebung auf als aliphatische Ketone^[34]. Dies deutet ebenfalls auf eine niedrigere Elektrophilie dieses 2-Acyl-Ketons hin.



5

Abbildung 38: ^{13}C -NMR Verschiebungen

Bemerkenswert ist, dass neben meinen Beobachtungen, Cuny *et al.*^[25] ebenfalls zwei Diketoindole beschrieben haben, bei denen sich beide Ketone enolisieren lassen und diese durch nachträgliche Behandlung mit 10 M NaOH in Ethanol unter Rückfluss für 30 Minuten zu entsprechenden Carbazolen umgesetzt wurden (Abb. 39). Es zeigen sich vergleichbare Selektivitäten.

Abbildung 39: Carbazolsynthese nach Cuny *et al.*^[25]

Ein nucleophiler Angriff am Methylketon an C-2 des Indols konnte hierbei nur in sehr geringem Ausmaß bei Edukt **A** beobachtet werden. Das daraus resultierende 3-Hydroxycarbazol konnte nur als Nebenprodukt in einer 1:10 Mischung isoliert werden.

Bei einem weiteren Versuch mit Edukt **B**, welches zwei Methylketone besitzt, wurde nur das 1-Hydroxycarbazol beschrieben^[25]. Dieser Sachverhalt deckt sich mit meinen Beobachtungen.

3.1.6 Die β -Carbolin-Synthese im Eintopfverfahren

Da sich das Indol mit 2-Acyl-Ethylketonen nicht isolieren ließ und es sich unter den vorherrschenden basischen Bedingungen direkt zum Carbazol **11** umsetzte, wurde zunächst überprüft, ob sich ein Indol isolieren lässt, welches nur ein enolisierbares Ethylketon besitzt. Dafür wurde Verbindung **3** mit ω -Bromacetophenon (1.5 Äquivalenten) nach bekanntem Verfahren umgesetzt (Abb. 40).

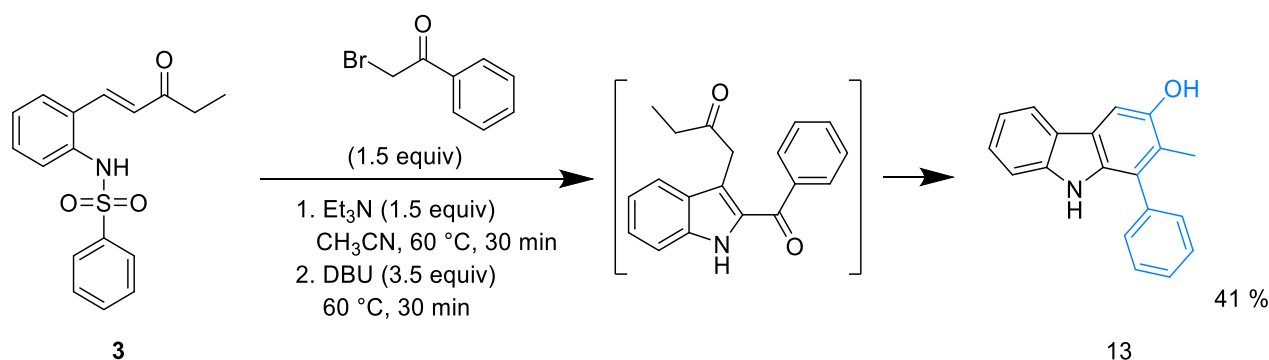


Abbildung 40: Versuch mit nur einem enolisierbaren Keton

Auch hier konnte das Diketoindol nicht isoliert werden, es wurde das Carbazol **13** isoliert. Warum sich nur Ethylketone direkt zu Carbazolen umsetzen und Methylketone unter den gleichen Bedingungen nicht, bleibt ungeklärt.

Da sich bei Verbindung **3** mit einem Ethylketon das entsprechende Diketoindol nicht isolieren ließ, war es auch zunächst nicht möglich, auf diesem Weg durch nachträglichen Einbau von Ammoniak zu den entsprechenden 1,3-disubstituierten β -Carbolinen zu gelangen. Die Lösung dieses Problems war überraschend einfach: Durch Zugabe von 20 Äquivalenten Ammoniumacetat zur Reaktionsmischung gleich zu Beginn der Indol-Synthese gelang es, in einem Eintopfverfahren direkt β -Carboline ohne unerwünschte Cyclisierung zu den Carbazolen (Abb. 41) zu erhalten.

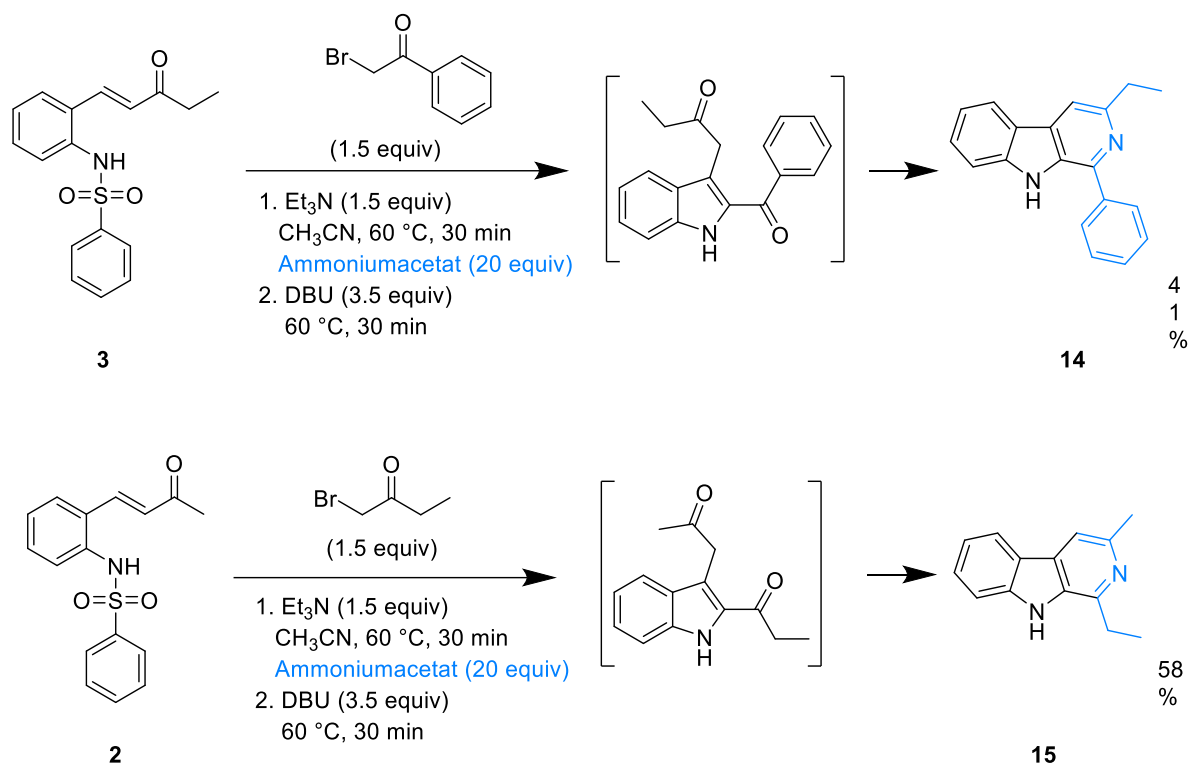


Abbildung 41: Synthese der β -Carboline im Eintopfverfahren

Es stellte sich heraus, sofern ein Ethylketon im resultierenden Diketoindol als Zwischenstufe vorhanden ist, durch An- oder Abwesenheit von Ammoniumacetat unter sonst gleichen Bedingungen sich die Reaktion wahlweise zum β -Carboline oder Carbazol steuern lässt (Abb. 42).

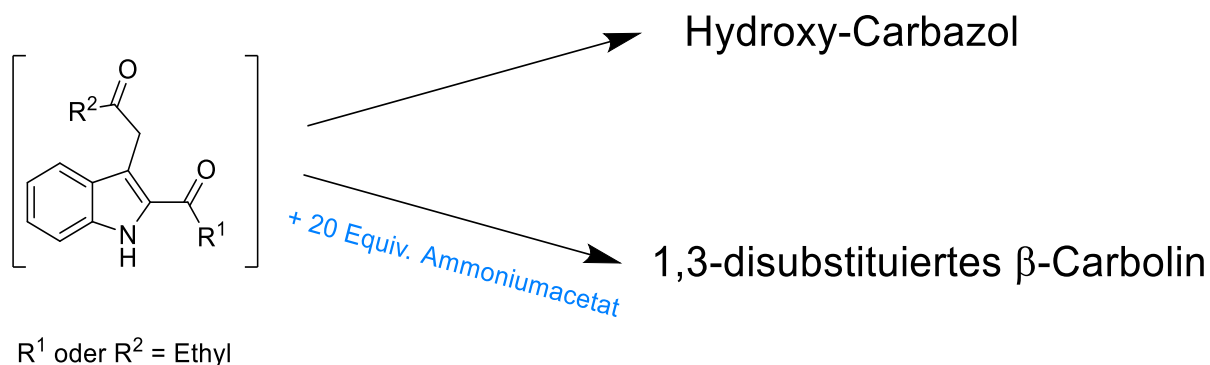


Abbildung 42: Die Wahl zwischen 1- bzw. 3- Hydroxycarbazol oder 1,3-disubstituierten β -Carbolin im Eintopfverfahren

Diese Weiterreaktion zu Hydroxycarbazolen wurde bei Duval *et al.*^[25] nicht beobachtet, da hier die Diketoindole im Zuge einer Friedel-Crafts-Acylierung im sauren Milieu synthetisiert wurden.

Auch alle Diketoindole, die sich in Reinform isolieren ließen, wurden in einer Folgereaktion entweder unter Behandlung mit Ammoniumacetat/Eisessig (siehe Kapitel 3.1.4) zu den 1,3-disubstituierten β -Carbolinen umgesetzt oder mit 10 N Natronlauge in Ethanol zu den entsprechenden Hydroxycarbazolen^[25] (Abb. 43).

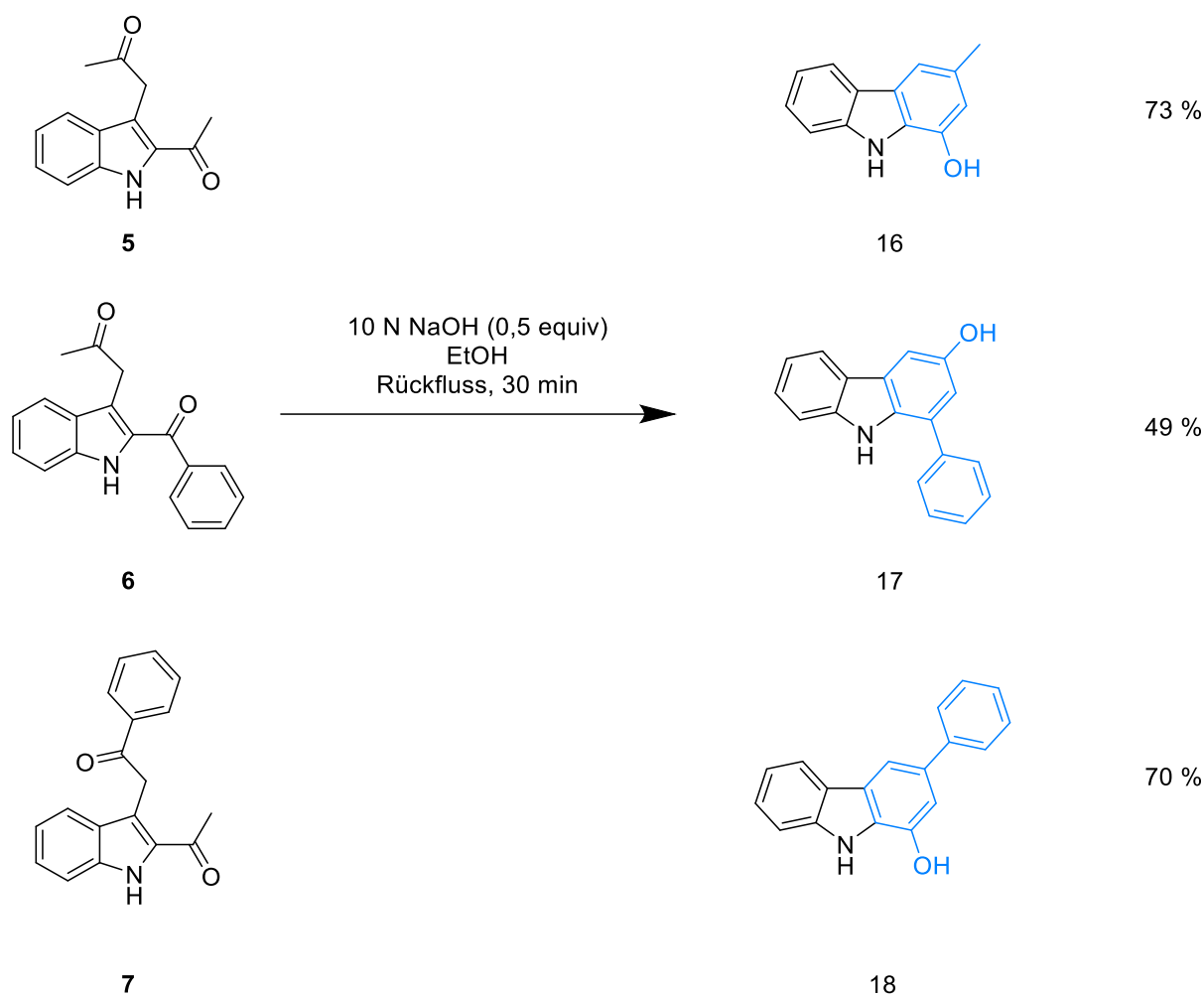


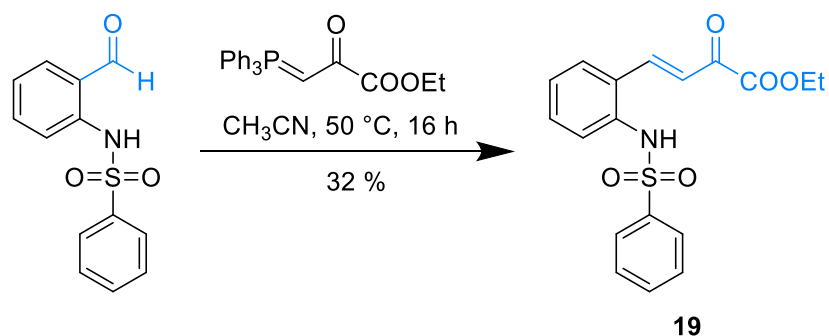
Abbildung 43: Umsetzung zu Hydroxycarbazolen

3.1.7 Synthese eines 3-Alkoxycarbonyl- β -carbolins

Um zu zeigen, dass das dargestellte Eintopfverfahren zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen auch mit anderen funktionellen Gruppen als vinylogenen Ketonen, so z. B. einem Ester funktioniert, sollte eine Route zu einem 3-Alkoxycarbonyl- β -carbolin entwickelt werden. Jedoch ließ sich weder die bisher angewandte Claisen-Schmidt-Kondensation noch eine Variante mit Bortrifluorid in Acetanhydrid^[35] erfolgreich anwenden, um Verbindung **19** darstellen zu können. Um trotzdem vom N-sulfonylierten Aminobenzaldehyd ausgehen zu können, wurde daher eine Wittig Reaktion mit dem kommerziell erhältlichen Ethyl-(triphenylphosphoranylidene)pyruvat erfolgreich durchgeführt (Abb. 44 A). Der so erhaltene vinyloge Ester **19** konnte

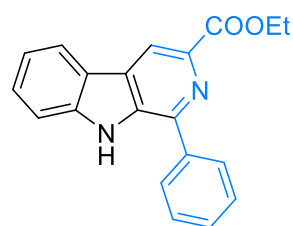
ebenfalls direkt in einem wie oben beschriebenen Eintopfverfahren zum gewünschten 3-Alkoxycarbonyl- β -carbolin (**20**) umgesetzt werden. Dieses Eintopfverfahren bot sich umso mehr an, da die Indol-Zwischenstufe mit schwer abzutrennenden Nebenprodukten anfiel.

A



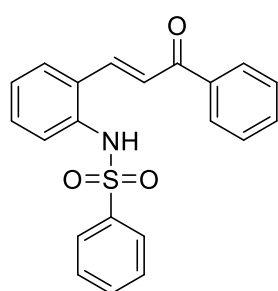
1. Bromacetophenon (1.5 equiv)
 Et_3N (1.5 equiv), CH_3CN
2. DBU (3.5 equiv), 60°C , 30 min
3. NH_4OAc (20 equiv), 60°C , 12 h

Eintopfverfahren
63 % Ausbeute



20

B



4

1. Ethylbromopyruvat (1.5 equiv)
 Et_3N (1.5 equiv), CH_3CN
2. DBU (3.5 equiv), 60°C , 30 min
3. NH_4OAc (20 equiv), 60°C , 12 h

Eintopfverfahren

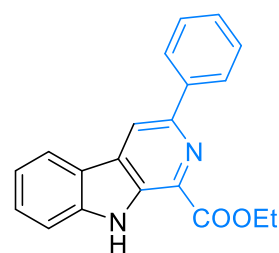


Abbildung 44: Wittig Reaktion und Eintopfverfahren zum 3-Alkoxycarbonyl- β -carbolin **20**

Der Versuch, die Verbindung **4** mit Ethylbrompyruvat zum entsprechenden 1-Alkoxycarbonyl- β -Carbolin umzusetzen, schlug fehl (Abb. 44 B).

Abschließend lässt sich festhalten, dass wir basierend auf einer Aza-Alkylierung/Michael-Addition Tandem-Reaktion (entwickelt von Kim *et al.*^[22]) eine schnellere, divergente Tandem-Reaktion entweder zu hochsubstituierten 1- oder 3-Hydroxycarbazolen oder zu β -Carbolinen ausgehend von leicht zugänglichen ortho-Arylsulfonylaminobenzaldehyden entwickelt haben. Die Olefinierung der Benzaldehyde durch Aldolkondensation oder Wittig-Reaktion ergab reaktive Enon-Zwischenprodukte, die die Kaskadenreaktionen entweder in zwei Schritten oder in einem Eintopfverfahren durchliefen. Als Produkte wurden Hydroxycarbazole oder komplexe β -Carboline erhalten.

Alle bisher beschriebenen und durchgeführten Reaktionen (Kapitel 3.1) konnten im Journal Tetrahedron Letters im Artikel „**A Short divergent approach to highly substituted carbazoles and β -cabolines via insitu-generated diketoindoles**“ 2020 von Prof. Dr. Franz Bracher und mir veröffentlicht werden^[36].

3.2 Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1-substituierten β -Carbolinen

3.2.1 Synthese der Vorstufen

Nachdem eine Methode zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen erfolgreich entwickelt wurde, welche über eine Eintopfmethode bei einem vorhandenen Ethylketon wahlweise zu einem β -Carbolin oder Carbazol gesteuert werden kann, soll nun im Folgenden eine neue Route zu 1-substituierten β -Carbolinen aufgezeigt werden. Diese Route nutzt ebenfalls die bereits beschriebene Methodik zur Synthese komplexer 2,3-disubstituierter Indole.

Im Unterschied zu den oben beschriebenen Wegen zu β -Carbolinen oder Carbazolen sollten hier Intermediate mit 2-Acylindol-Struktur mit einem Rest an C-3 hergestellt werden, der sich anschließend chemoselektiv in ein Acetaldehyd-Äquivalent umwandeln lässt. Unsere Wahl hierfür fiel auf eine Acetamid-Seitenkette.

3. SYNTHESSEN

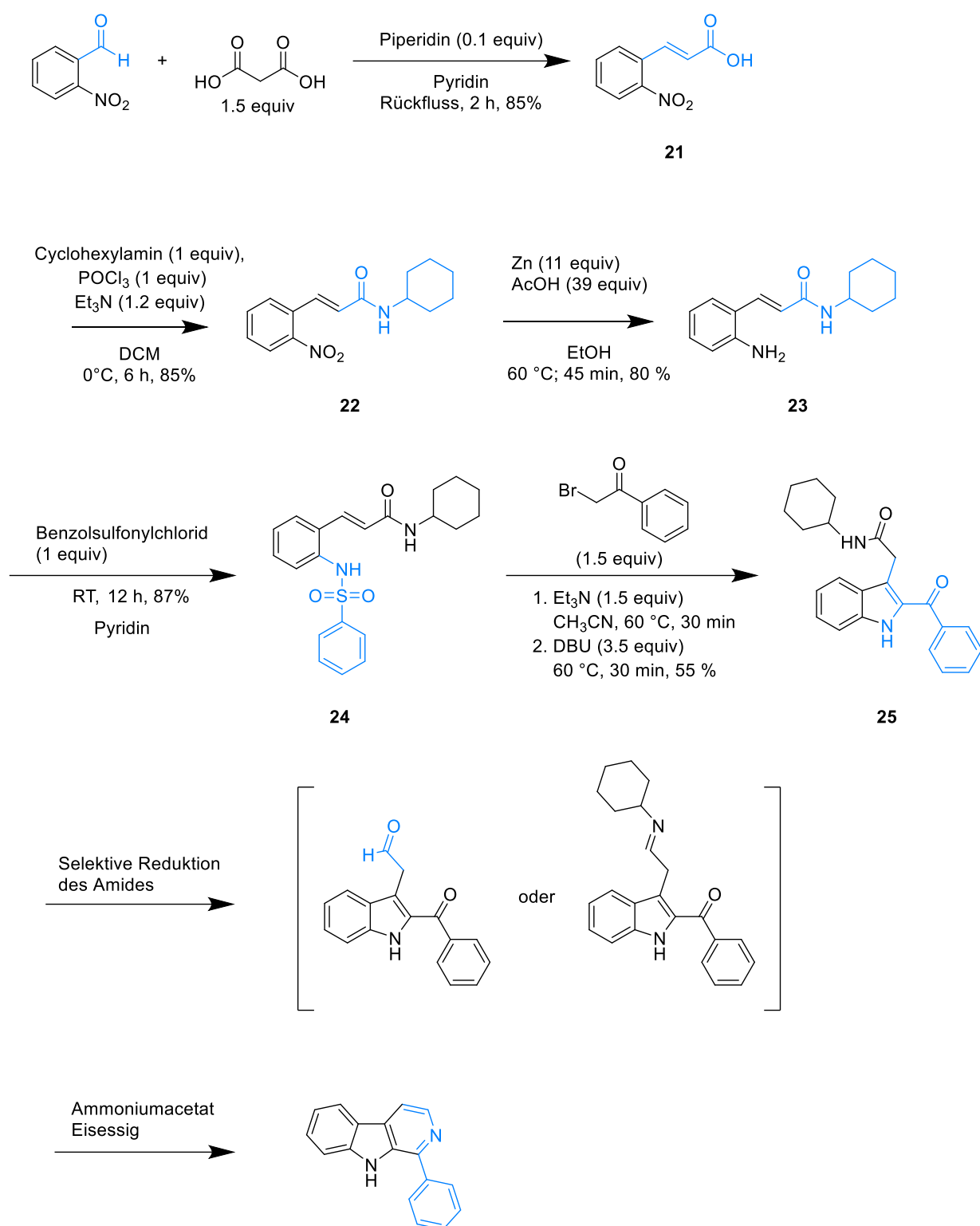


Abbildung 45: Übersicht der Syntheseroute zum 1-substituierten β -Carboline

Zunächst wurde die günstige Grundchemikalie o-Nitrobenzaldehyd in einer Knoevenagel-Kondensation in Modifikation nach Doebner^[37] mit 1,5 Äquivalenten Malonsäure mit 0,1 Äquivalenten Piperdin in Pyridin für 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt und so o-Nitrozimtsäure (**21**) mit einer Ausbeute von 92 % isoliert. Anschließend wurde die Carbonsäure in einem Eintopfverfahren mit jeweils einem Äquivalent Cyclohexylamin und Phosphoroxychlorid mit 1,2 Äquivalenten Triethylamin in Dichlormethan bei 0 °C über 6 Stunden zum sekundären Amid **22** umgesetzt^[38]. Die Nitrogruppe wurde im Anschluss mithilfe von 11 Äquivalenten elementarem Zink (granuliert, mesh 20-30) und 39 Äquivalenten Essigsäure in Ethanol bei 60 °C für 45 Minuten mit einer Ausbeute von 80 % zum primären aromatischen Amin **23** reduziert^[39]. Bei Verwendung von äquimolaren Mengen Zinkstaub (anstelle von granuliertem Zink) zeigte sich eine rasche Reduktion zum 3,4-Dihydrochinolin-2(1H)-on **40** (Abb. 46). Dies ist wohl rein auf die größere Oberfläche des Zinkstaubs und damit einer höheren Reaktivität im Vergleich zu granuliertem Zink, zurückzuführen. Verbindung **23** wurde mit einem Äquivalent Benzolsulfonylchlorid in Pyridin bei 0 °C 12 Stunden gerührt und das Sulfonamid **24** mit 87 % Ausbeute isoliert^[40]. Dieses wurde mit ω-Bromacetophenon zum gewünschten 2-Benzoylindol-3 acetamid (**25**) nach der bereits im Kapitel 3.1.3 beschriebenen Methode nach Kim *et al.*^[31] mit einer Ausbeute von 61 % umgesetzt. Somit konnte gezeigt werden, dass die Methode nach Kim *et al.* nicht nur mit vinylogenen Ketonen, sondern auch mit einem vinylogenen sekundären Amid als Michael-System durchgeführt werden kann (Abb. 45).

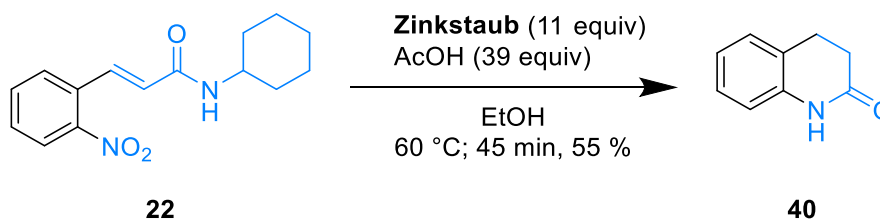


Abbildung 46: Ein 3,4-Dihydrochinolin als Produkt bei der Verwendung von Zinkstaub

3.2.2 Die chemoselektive Amidreduktion

Die große Hürde in dieser Syntheseroute war die selektive Reduktion des sekundären Amids in Anwesenheit eines Ketons. Nur wenn sich das Carbonsäureamid chemoselektiv zum Imin oder Aldehyd reduzieren lässt, kann ein Ringschluss zum entsprechenden 1-substituierten β -Carbolin erfolgen (Abb. 47).

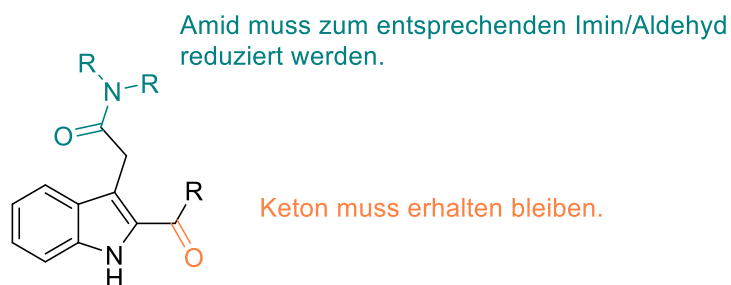


Abbildung 47: Selektive Reduktion des Amids

Die Gruppe um Guillaume Pelletier und Andre B. Charette zeigte 2010^[26] eine kontrollierte und vielversprechende chemoselektive Methode, um sekundäre Amide zu Aldehyde/Imine zu reduzieren. Es wurde gezeigt, dass diese Methode viele andere reduzierbare funktionelle Gruppen, wie Cyano-, Nitro- und Ester toleriert, jedoch wurde dies nicht für Ketone gezeigt. Diese Methode wird auch in der Literatur als „state of the art“ bezeichnet, um Amide selektiv zu reduzieren^[41] (Abb. 48 A).

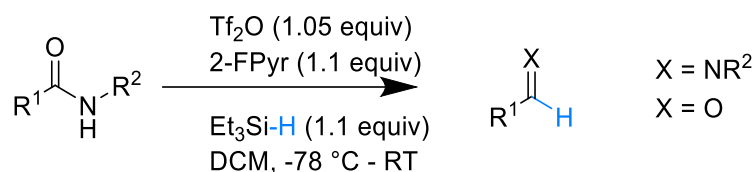
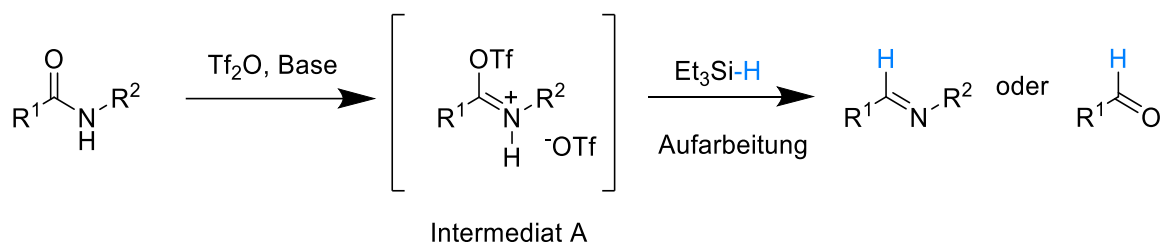
A Übersicht:**B Reaktionsschema:**

Abbildung 48: Die selektive Amidreduktion nach Charette et al.

Dabei wird zunächst das Amid vorgelegt und mit 1,1 Äquivalenten 2-Fluorpyridin versetzt und auf -78 °C abgekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1,05 Äquivalente) wird zugegeben um das Intermediat A (Abb. 48 B) zu bilden. Danach werden 1,1 Äquivalente Triethylsilan zugegeben, um dieses Intermediat mit Hilfe eines schwachen Hydrid-Donors zum Aldehyd/Imin zu reduzieren. Ein genauerer Mechanismus dieser Reaktion wurde von der Gruppe um Guillaume Pelletier und Andre B. Charette nicht beschrieben.

Die Reduktion hat mit meiner Verbindung, dem N-Cyclohexylamid **25** (siehe Abb. 45) auch nach mehreren Versuchen nicht funktioniert, es konnte lediglich das Edukt nach der Aufarbeitung im geringen Maße zurückgewonnen werden (40 %). Vermutlich lag es nicht an der Aktivierung des Amides durch Trifluormethansulfonsäureanhydrid. Im Vergleich zum Edukt zeigte sich ein sehr polarer, stark rot gefärbter Spot auf der DC und der Spot vom Edukt war komplett verschwunden. Versuche diesen Spot mithilfe einer Flash-Chromatographie zu isolieren, um ihn weiter zu beschreiben zu können, schlugen fehl.

2012 folgte eine weitere Veröffentlichung von Charette *et al.*^[42], bei der ebenfalls Amide selektiv nach Aktivierung mit Hilfe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt wurden. Der Unterschied zur zuvor beschriebenen Methode lag darin, dass nach der Aktivierung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid, Grignard-Reagenzien anstelle von Triethylsilan eingesetzt wurden (Abb. 49). Dabei greift das Grignard Reagenz nucleophil am zuvor durch Trifluormethansulfonsäureanhydrid aktiviertem Amid selektiv an.

Diese Methode zeigte eine noch bessere Selektivität der Reduktion als in der Veröffentlichung zuvor beschrieben. Erfreulicherweise wurde dieses Mal explizit ein Beispiel für die selektive Umsetzung eines Amids in Anwesenheit eines aromatischen Ketons und eines Benzaldehyds gezeigt.

Reaktionsschema:

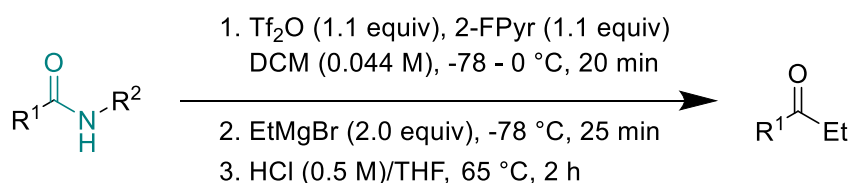
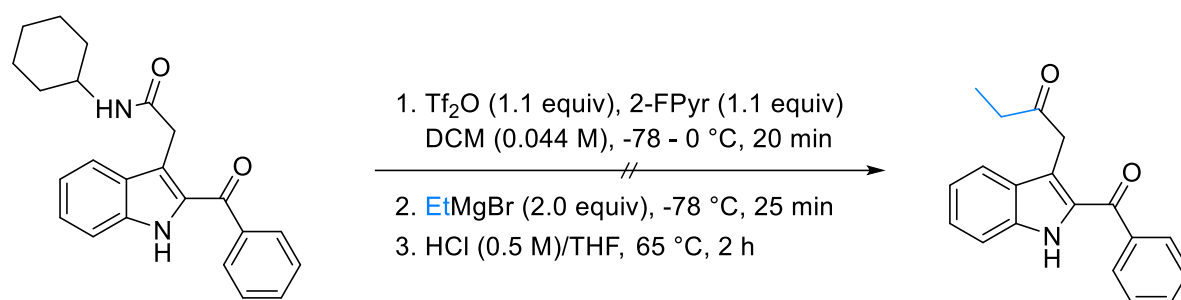


Abbildung 49: Durch Charette *et al.* selektiv umgesetzte Edukte^[42]

Idealerweise hätte die Verwendung dieser Grignard-Variante zu einem leichten Zugang zu zusätzlichen C-3 substituierten β -Carbolinen in dieser Syntheseroute führen können.

Der Versuch, das Amid meiner Verbindung (**25**, Abb. 50) über diese zweite Methode selektiv umzusetzen, schlug jedoch ebenfalls fehl. Wiederrum konnte vermutlich das durch Trifluormethansulfonsäureanhydrid aktivierte Amid auf einer DC gesichtet werden. Nach Umsetzung mit Ethylmagnesiumbromid zeigte sich jedoch eine Umsetzung zu sehr vielen Nebenprodukten und das gewünschte Produkt konnte nicht gefunden werden.

**25**

Theoretischer anschließender
Ringschluss
mit Ammoniumacetat/Eisessig
zum 1,3-disubstituierten β -Carbolin

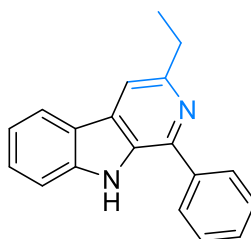


Abbildung 50: Versuche zur Synthese zu 1,3-disubstituierten β -Carbolen

Auch der Versuch, Ethylmagnesiumbromid gegen das weniger nukleophile Diethylzink (1,5 Äquivalente) zu tauschen, welches auch in der Arbeit von Charette *et al.*^[42] angewandt wurde, brachte keinen Erfolg. Weitere Versuche zur Funktionalisierung des N-Cyclohexylamids **25** wurden daher nicht unternommen.

Da jedoch eine Bildung eines Triflates möglicherweise gut funktionierte (siehe Schema Abb. 48 B), wurden bei einer Literaturrecherche durchgeführte palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen auf Edukte mit enthaltenen Enamintriflat-Strukturen gefunden. Beim Versuch dieser Kupplungen musste zunächst ein tertiäres Amin hergestellt werden, um aus diesem danach eine Enamintrifalt-Struktur zu generieren. Dieses wurde im gleichen Verfahren wie das bereits verwendete sekundäre Amid hergetsellt (Abb. 51).

3. SYNTHESSEN

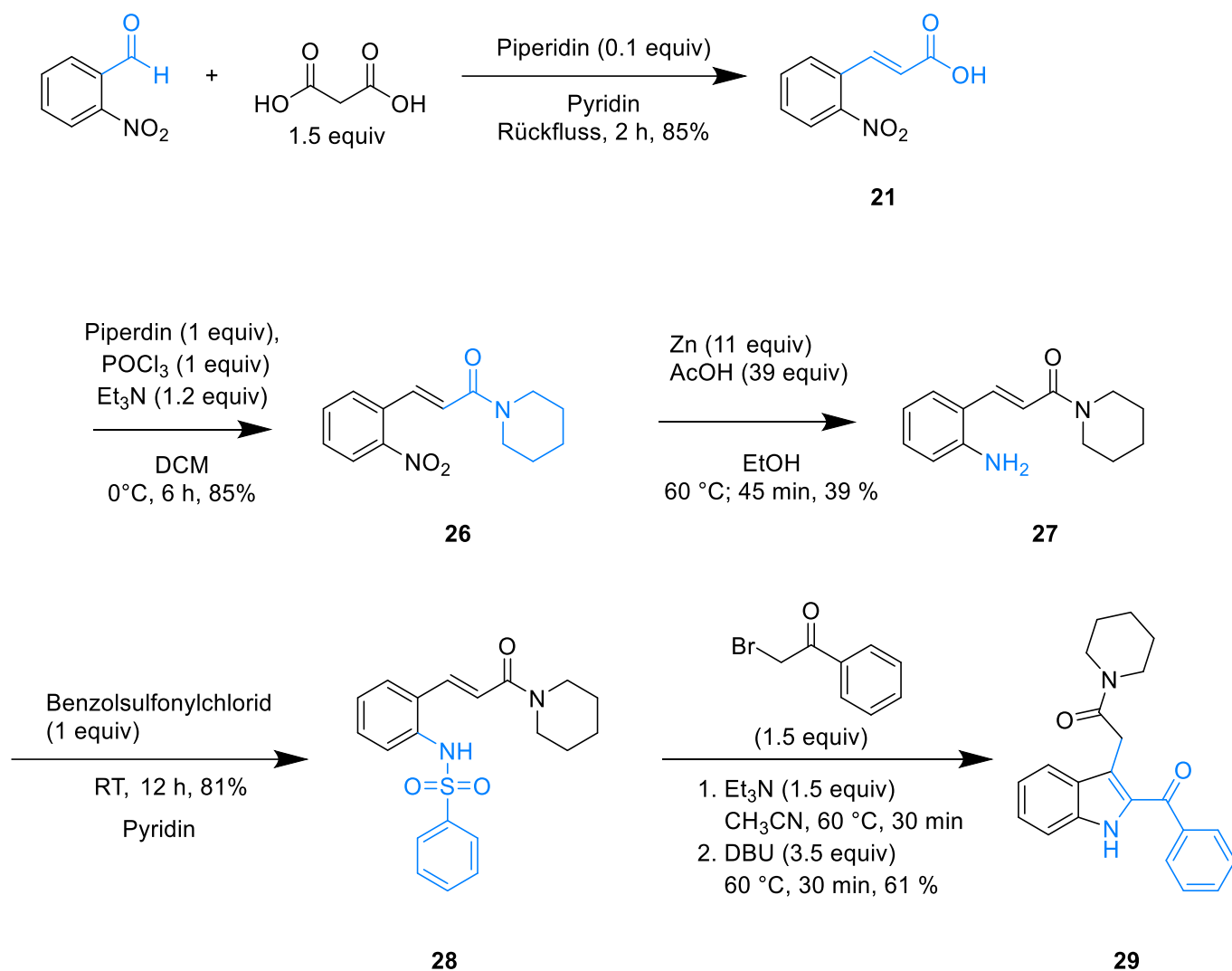


Abbildung 51: Synthese von Verbindung 29 mit tertiärem Amid

Das so erhaltene Amid **29** wurde danach mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Anwesenheit von 2-Fluorpyridin in die entsprechende Verbindung mit einer Enamintriflat-Struktur überführt (Verbindung **29B** Abb. 52).

3. SYNTHESSEN

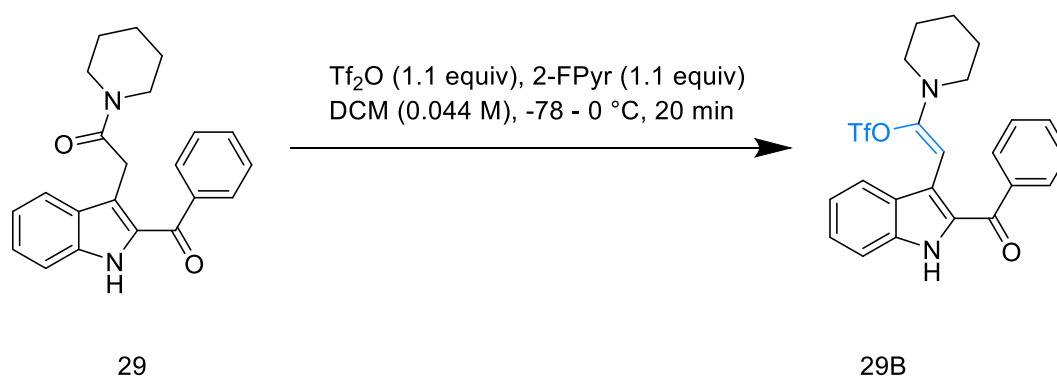


Abbildung 52: Enamintriflat

Es konnte ein ^1H -NMR Spektrum der vermuteten Verbindung **29B** nach Durchführung einer Flash-Säulenchromatographie (Fließmittel: Dichlormethan mit 5% Ethanol und Zusatz Triethylamin 2%) aufgenommen werden. Das Signal der Methylengruppe (an C-2) war, wie zu erwarten, nicht mehr zu sehen, stattdessen ein Singulett mit einem Integral von 1 bei 7.26 ppm (Abb. 53).



Abbildung 53: Vergleich ^1H -NMR. Unten Verbindung 29, oben Verbindung 29B

Da es bei der Aufarbeitung zu einer erheblichen Zersetzung des Produktes kam, reichte die erhaltene Menge für eine Aufnahme eines ^{13}C -NMR Spektrums nicht aus. Zusätzlich bestätigte ein ^{19}F -NMR die Anwesenheit von Fluor. Durch Massenspektrometrie (ESI) konnten die zu erwarteten Spaltprodukte, das Fragment der TfO-Gruppe ($m/z = 148.953 [\text{M}-\text{H}]^-$), sowie das Fragment des restlichen Moleküls ($m/z = 330.168 [\text{M}+\text{H}]^+$) nachgewiesen werden.

Weitere Versuche, Intermediat **29B** in einer Eintopfvariante mit einer palladiumkatalysierten Kreuzkupplung, der Negishi-Kupplung^[43] oder der Stille-Kupplung^[44] umzusetzen, wurden daher unternommen, um so möglicherweise eine Route zu 1,3-disubstituierter β -Carbolinen zu erhalten. Als Vorbild dieser Reaktionen diente für die Negishi-Kupplung eine Veröffentlichung von Wayvrat *et al.*^[45] und für die Stille-Kupplung eine Veröffentlichung von Speckamp *et al.*^[46] welche beide Enamintriflate als Edukte zu substituierten Enaminen in einer Kreuzkupplung umsetzten (Abb. 54).

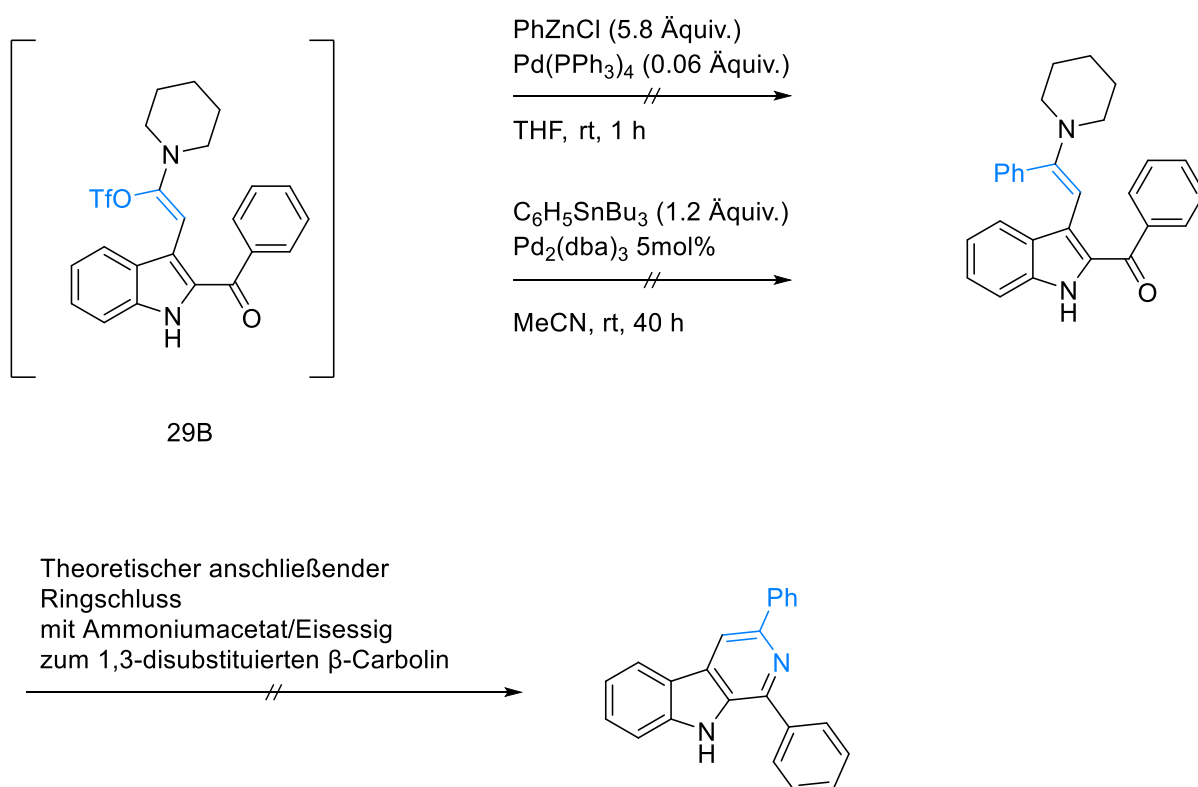


Abbildung 54: Palladiumkatalysierte Kreuzkupplungen

All diese Reaktionen, basierend auf Palladiumkatalysierten Kreuzkupplung, führten nicht zum erwünschten Produkt. Eine DC zur Reaktionskontrolle zeigte immer weit über 20 verschiedene Spots. Daher wurde diese „Enamintriflat-Route“ verlassen.

3.2.3 Die selektive Amidreduktion zum Aldehyd nach Adolfsson *et al.*

Nachdem alle bisherigen Versuche der selektiven Reduktion der Acetamid-Seitenketten zu Aldehyden (bzw. Umsetzung zu Ketonen) gescheitert waren, wurde bei einer Literaturrecherche eine Veröffentlichung von Adolfsson *et al.* aus dem Jahr 2016^[47] gefunden, in der eine Methode beschrieben ist, Amide selektiv in Anwesenheit von vielen reduktionsempfindlichen Gruppen über die Wahl der Reaktionstemperatur wahlweise zu Aldehyden oder Aminen zu reduzieren. Dabei werden Ketone, Nitrile, Ester und Nitrogruppen als funktionelle Gruppen toleriert.

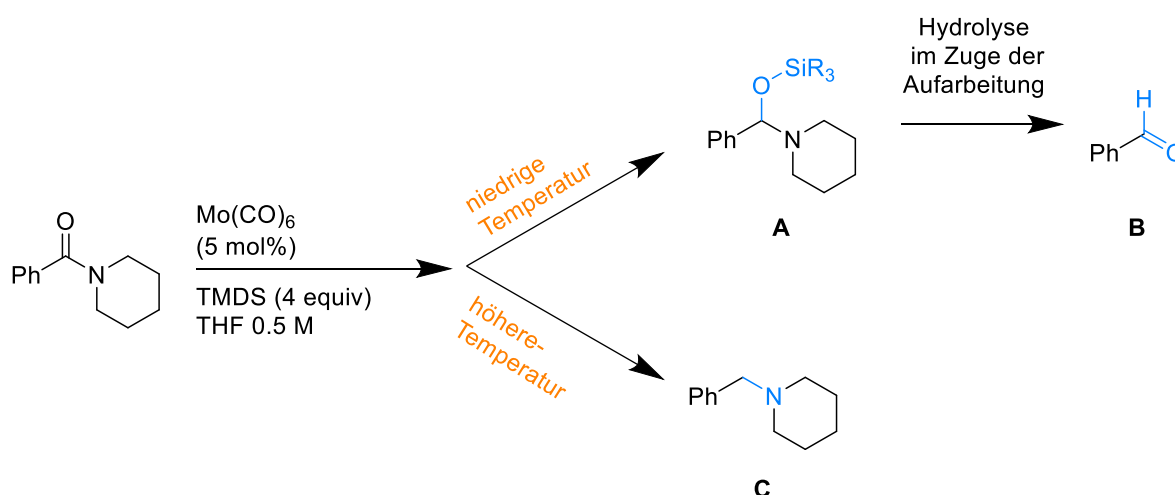


Abbildung 55: Selektive Reduktion von Amiden nach Adolfsson *et al.*^[47]

Anders als bei den bereits versuchten Varianten nach Charette *et al.*, bei der das Amid mit stöchiometrischen Mengen Trifluormethansulfonsäureanhydrid aktiviert wird, handelt es sich hier um eine mit Molybdänhexacarbonyl (Mo(CO)_6 5 mol%) katalysierte Hydrosilylierung. Als Hydriddonor dient dabei 1,1,3,3-Tetramethyldisiloxane TMDS; 4.0 Äquiv.). Bei Testversuchen bei Raumtemperatur konnte die Gruppe um Adolfsson überraschender Weise das Silylhemiaminal mittels $^1\text{H-NMR}$ nachweisen. Man würde

unter den beschriebenen Bedingungen davon ausgehen, dass das instabile Silylhemiaminal (**A**) zum Iminiumion bzw. zu dem entsprechenden Amin in Form einer Reduktion reagiert. Da dies nicht der Fall war, konnte nach wässriger Aufarbeitung des Ansatzes der entsprechende Aldehyd (**B**) isoliert werden (Abb. 55). Anschließend wurden so viele Aldehyde^[47] durch diese Elimination dargestellt und die Reaktionsbedingungen konnten weiter optimiert werden.

Bei höheren Temperaturen (65 - 80 °C) konnte das entsprechende Amin (**C**) hergestellt werden. Das Silylheminal reagierte bei höheren Temperaturen in der Form einer Reduktion direkt zum Amin, bei niedrigen Temperaturen (-5 - 65 °C) konnten nach Aufarbeitung die Aldehyde isoliert werden.

In einem Wettbewerbsexperiment konnte zudem eindrucksvoll die Selektivität dieser Reduktion eines Amids zum Amin neben äquimolar vorliegenden Verbindungen mit einem Keton (**A**) bzw. Aldehyd (**B**) gezeigt werden (Abb. 56).

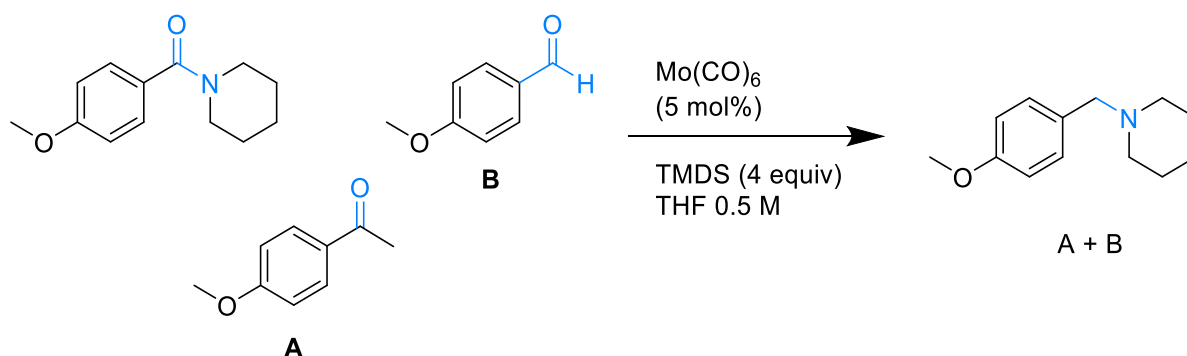


Abbildung 56: Selektive Reduktion in Anwesenheit eines Ketons (**A**) und eines Aldehyds (**B**)^[47]

Diese selektive Reduktion wurde in späteren Versuchen von Adolfsson *et al.* weiter optimiert und benutzt, um aus den gebildeten Enaminen, Folgeprodukte wie hochsubstituierte Triazoline^[48] oder 4,5-Dihydroisoxazole^[49] darzustellen. Dabei wurden die entsprechenden Enamine nicht isoliert und jeweils *in situ* weiter zu den gewünschten Produkten umgesetzt.

Analog dazu konnte die Amidgruppe von Verbindung **29** mit dieser Methode selektiv zum Enamin reduziert werden und *in situ*, durch Zugabe von Ammoniumacetat (20 Äquivalente) mit 42 % Ausbeute zum 1-substituierten β -Carbolin **3** umgesetzt werden (Abb. 57).

3. SYNTHESSEN

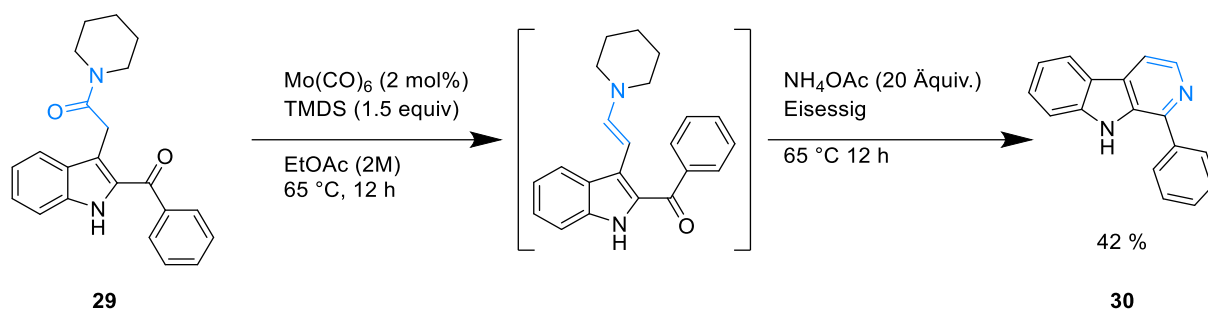


Abbildung 57: Selektive Amid Reduktion und Ringschluss zum 1-substituierten β -Carbolin

Neben dem 1-Phenyl- β -carbolin (**30**) wurde auch ein β -Carbolin mit einem Ethylrest **32** in Position 1 mit einer Ausbeute von 34 % über die beiden letzten Schritte synthetisiert (Abb. 58).

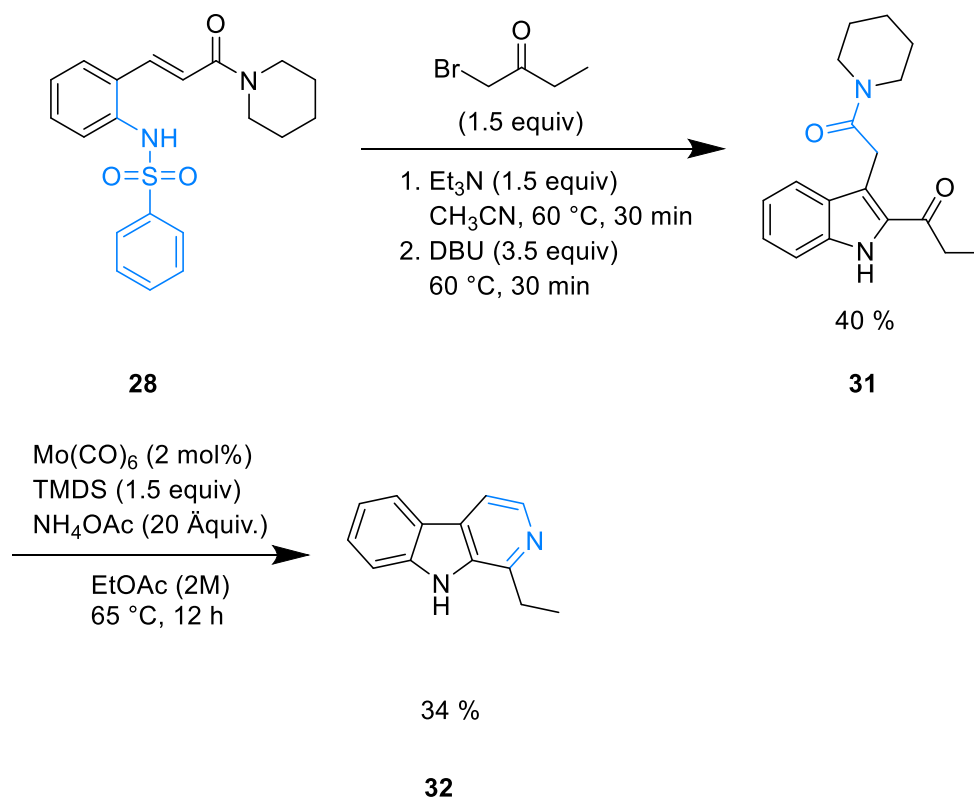


Abbildung 58: Synthese des Alkaloids 1-Ethyl- β -carboline (**32**)

1-Ethyl- β -Carboline (**32**) ist ein Naturstoff, der aus den Pflanzen *Hannoa klaineana* und *Picrasma javanica* (beide aus der Pflanzenfamilie der Simaroubaceae) sowie den Moostierchen *Cribricellina cribaria* und *Costaticella hastata* isoliert wurde. Bracher et

a/. konnten ausgehend von einem 1-Chlor- β -Carbolin im Zuge einer Palladium(0)-katalysierten Ethylierung unter Verwendung von Triethylboran /Kaliumcarbonat in DMF Verbindung (**32**) mit einer Ausbeute von 72% herstellen. Diese antagonisiert die Wirkung der Catecholamine und ist antimikrobiell wirksam.^[8]

An dieser Syntheseroute wurden daraufhin keine weiteren Optimierungen oder weitere Synthesen durchgeführt, da diese Route meiner Kollegin K. Thees als Grundlage für weitere Forschungen und Optimierungen dienen sollte.

3.3 Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu 1,4-disubstituierten β -Carbolinen

3.3.1 Grundlage für die neue Route, die CH-Acidität

In einer letzten Variante soll nun noch ein neuer Zugang zu 1,4-disubstituierten β -Carbolinen gezeigt werden. Auch hierfür sollte wieder die oben ausführlich beschriebene Synthese von 2-Acylindolen mit einem zusätzlichen, über eine Methylengruppe angehängten elektronenziehenden Rest (bisher nur Ketone und Amide) an C-3 eingesetzt werden. Die Methode dieser Intermediate sollte auf weitere elektronenziehende Gruppen wie Sulfon- und Nitrogruppen erweitert werden. Maßgeblich für diese Route ist die vorherrschende CH-Acidität neben der elektronenziehenden Gruppe **Z**, die kontrollierte C-C-Knüpfungsreaktionen ermöglichen sollte (Abb. 59).

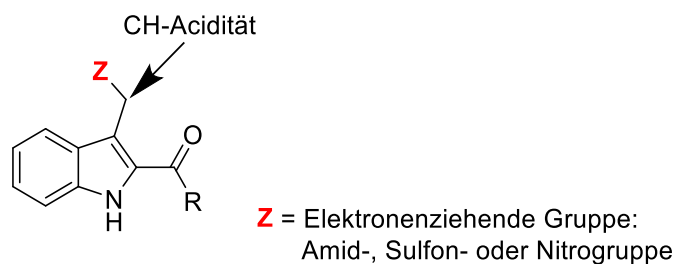


Abbildung 59: Die CH-Acidität

Als Ausgangspunkt für die Synthesen von Verbindungen mit einer Sulfon- oder Nitrogruppe soll wiederum das *N*-(2-Formylphenyl)benzensulfonamid (**1**), welches schon im Kapitel 3.1 gewählt wurde, verwendet werden.

3.3.2 Brederecks Reagenz als C₁-Baustein

Brederecks Reagenz (**A**) (*tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan), welches formal ein Aminal des Ameisensäure-*tert*-butylesters ist, wird bei höheren Temperaturen heterolytisch in *tert*-Butoxid (**B**) und einem Iminiumion (**C**) gespalten (Abb. 60)^[50].

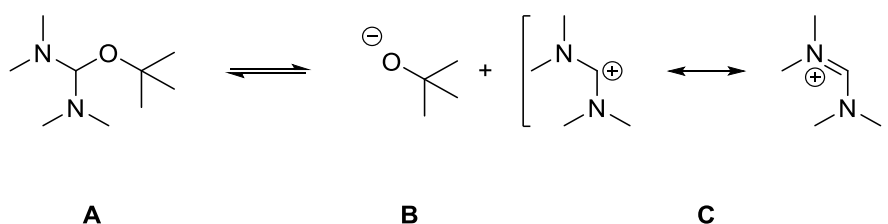


Abbildung 60: Heterolytische Spaltung des Brederecks Reagenz

Das *tert*-Butoxid ist eine starke Base, welche genügend saure Substrate (wie Ketone, Ester, Nitrile) in α -Position zu deprotonieren vermag. Das resultierende Enolat kann wiederum nukleophil am Iminiumion (**C**) angreifen und in einer nachfolgenden β -Eliminierung wird Dimethylamin abgespalten. Als Produkte erhält man so, unter Einbringung einer C₁-Einheit, Verbindungen mit Enamin-Struktur, welche maskierte Aldehyde darstellen.

Erhitzen von **29** mit Brederecks Reagenz in trockenem DMF auf 90 °C und nachfolgende Behandlung des gebildeten Enamins mit Ammoniumacetat (20 Äquivalente) in Eisessig lieferte das erwartete 1,4-disubstituierte β -Carbolin **33** mit 51 % Ausbeute. Das Enaminoketon als reaktive Zwischenstufe wurde dabei nicht isoliert (Abb. 61).

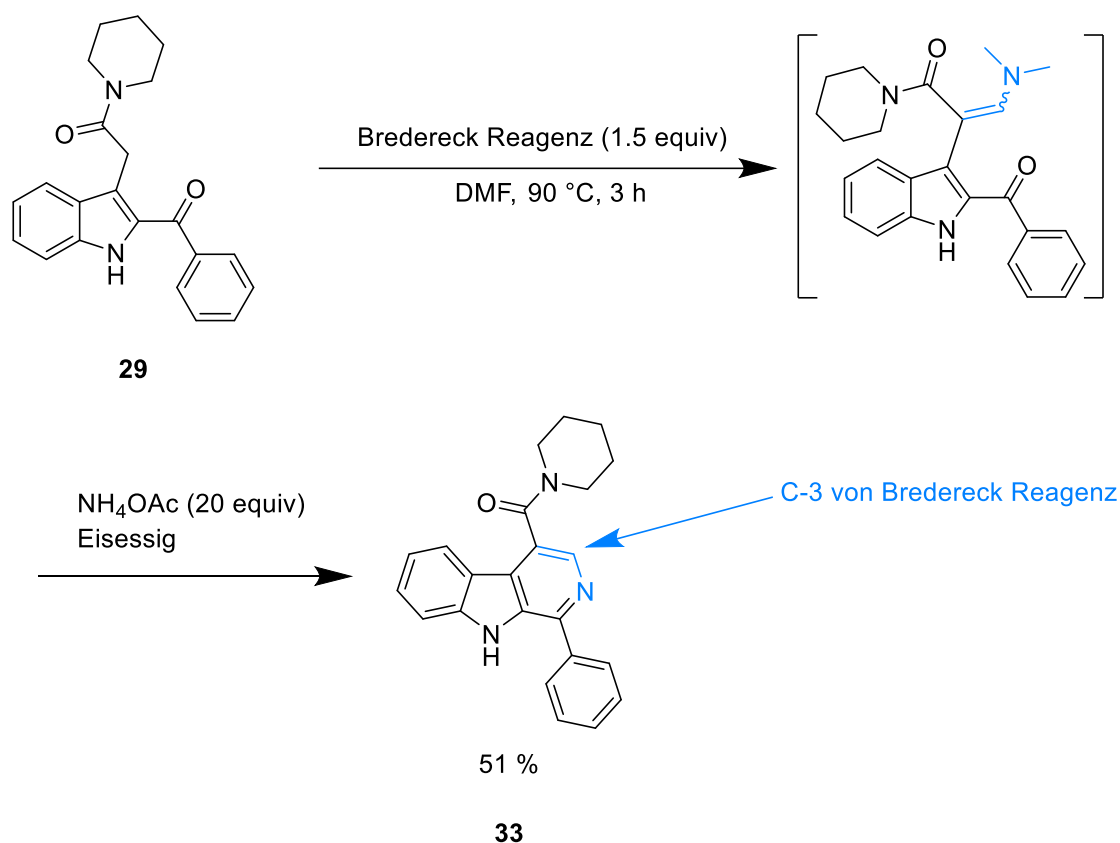


Abbildung 61: Die „Brederecks Route“

Bemerkenswert bei dieser Route ist, dass der C-3 Kohlenstoff des gebildeten β -Carbolins aus dem Brederecks Reagenz stammt und nicht wie in Kapitel 3.2 aus dem Kohlenstoffatom des selektiv reduzierten Amids oder aus einem schon als Substituent am eingesetzten Indol vorhandenen Ketons (Kapitel 3.1).

In der Literatur finden sich viele weitere Anwendungen, die das Brederecks Reagenz für die Einbringung eines C_1 -Körpers einsetzen^[50-51].

Mit dieser Modellreaktion konnte die grundsätzliche Durchführbarkeit der angestrebten neuen Syntheseroute zu 1,4-disubstituierten β -Carbolen belegt werden. Allerdings wurde durch die Wahl des Edukts **29** eine mögliche Komplikation vorerst ausgeklammert: Verbindung **29** enthält nur eine einzige CH-acide Methylengruppe – Edukte für die analoge Herstellung von β -Carbolen mit Alkylresten an C-1 hätten statt des aromatischen Ketons an C-2 des Indols ein aliphatisches Keton, welches prinzipiell auch mit Brederecks Reagenz kondensieren könnte. Die Untersuchung der

Anwendbarkeit der Methode auch auf 1-alkylierte β -Carboline wird nachfolgend beschrieben.

Auf Grundlage der soeben vorgestellten Modellreaktion wurde von David Leix^[52] eine von mir betreute Bachelorarbeit mit dem Thema „Ein neuer Syntheseweg zu 1,4-disubstituierten β -Carbolinen“ zur Erlangung des akademischen Grades „Bachelor of Science“ im Fachbereich Biochemie unter Anleitung von Prof. Dr. Franz Bracher und Dr. Andreas Bauer (Technische Universität München) erstellt.

Ziel war es dabei, zwei Naturstoffe bzw. deren Vorstufen auf Grundlage der zuvor entwickelten „Brederecks Route“ zu synthetisieren. Im Konkreten ging es dabei um Crenatin (**A**) (1-Ethyl-4-methoxy-9H-pyrido[3,4-b]indol), welches im Holz des Quassisbaums (*Quassia amara*) natürlich vorkommt^[53] und 1-Ethyl-4-(methylsulfonyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (**B**), welches erstmals aus *Cribricellina cribraria*, einem Moostierchen, isoliert werden konnte^[54] (Abb. 62).

Für Verbindung **B** wurde in der Literatur keine bekannte Totalsynthese gefunden. Das Crenatin (**A**) wurde in Zuge einer Fischer-Indol-Synthese ausgehend von Arylhydrazonen von *Murakami et al.*^[55] beschrieben.

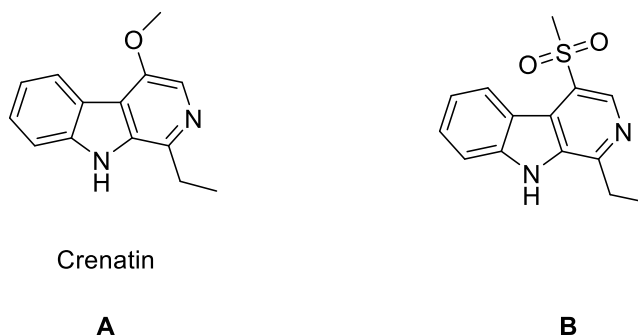


Abbildung 62: Die Alkaloide Crenatin (**A**) und 1-Ethyl-4-(methylsulfonyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (**B**)

Als Synthesevorstufe von Crenatin wurde das primäre Amid **39** ins Auge gefasst. Hofmann-Abbau des primären Amids sollte dann den Weg zum 4-Methoxy-Substituenten ebnen (Abb. 63). Als Edukt wurde, wie schon in Kapitel 3.2, die o-Nitrozimtsäure (**21**) gewählt.

3. SYNTHESSEN

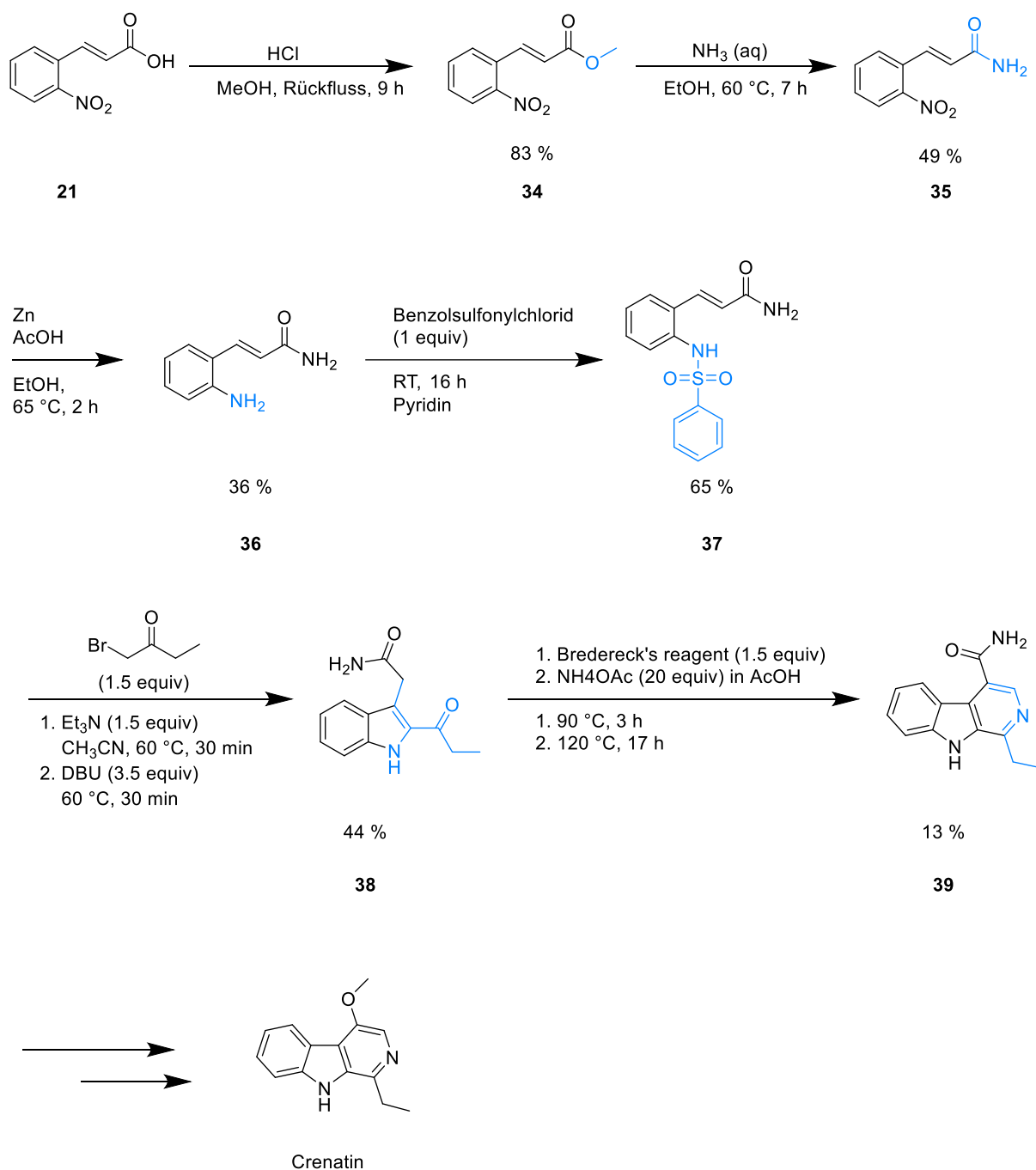


Abbildung 63: Synthese einer möglichen Vorstufe (39) von Crenatin

Im ersten Schritt wurde aus der Nitrozimtsäure mit Hilfe von Salzsäure und Methanol der Methylester **34** gebildet und daraufhin mit Ammoniak zum entsprechenden primären Amid **35** umgesetzt. Die darauffolgenden Schritte bis schließlich zum 1,4-disubstituierten β -Carboline **39** verliefen analog zum bereits in Kapitel 3.3.2

beschriebenen Syntheseweg. Leider wurde im letzten Schritt wegen eines Glasbruches nur eine sehr geringe Ausbeute von 13 % erzielt.

Die DC zeigte dabei eine saubere Umsetzung. Trotzdem konnte von D. Leix eine mögliche Syntheseroute zu Crenatin bzw. dessen möglicher Vorstufe (**39**) gezeigt werden.

Dies zeigt deutlich, dass die „Brederecks-Route“ mit primären Amiden kompatibel ist. Wie in der Literatur^[56] beschrieben, wäre ein Angriff des Brederecks-Reagenzes an der NH₂-Gruppe des primären Amids durchaus denkbar gewesen.

Die CH-Acidität der Ethylketon-Gruppe stört hier offensichtlich nicht allzu sehr, dies ist auf eine stärkere Azidität der Methylengruppe, welche ein Teil einer vinylogenen 1,3-Dicarbonylverbindung ist, zurückzuführen.

Theoretisch wäre durch eine anschließende Hofmann-Umlagerung zum primären Amin, gefolgt von einer Diazotierung und Phenolverkochung zum entsprechenden Phenol mit einer abschließenden O-Methylierung des Phenols ein Zugang zu Crenatin möglich.

Des Weiteren wurde die Anwendung der neuen Synthesestrategie auf die erste Totalsynthese des Alkaloids 1-Ethyl-4-(methylsulfonyl)-9H-pyrido[3,4-b]indol (**B**) versucht. Hierzu war es zunächst erforderlich, das N-sulfonylierte Anilin mit Methylvinylsulfon-Seitenkette (**40**) herzustellen. Als Edukt hierfür bot sich der bereits in Kapitel 3.1 beschriebene Aldehyd **1** an. Versuche, das Vinylsulfon **40** aus dem Aldehyd **1** über eine Abwandlung einer Knoevenagel-Kondensation in Doebner-Modifikation^[57] mit 2-(Methylsulfonyl)essigsäure unter Katalyse von Benzylamin herzustellen, verliefen erfolglos. Jedoch gelang über diese Methode die Umsetzung von o-Nitrobenzaldehyd zum Vinylsulfon **41**, welches eine potentielle Vorstufe auf dem Weg zum gewünschten 1,4-disubstituierten β -Carbolin (**B**) durch Nutzung des bereits beschriebenen Syntheseweges darstellt (Abb. 64). Aus Zeitgründen wurde diese Syntheseroute von Leix nicht weiterverfolgt.

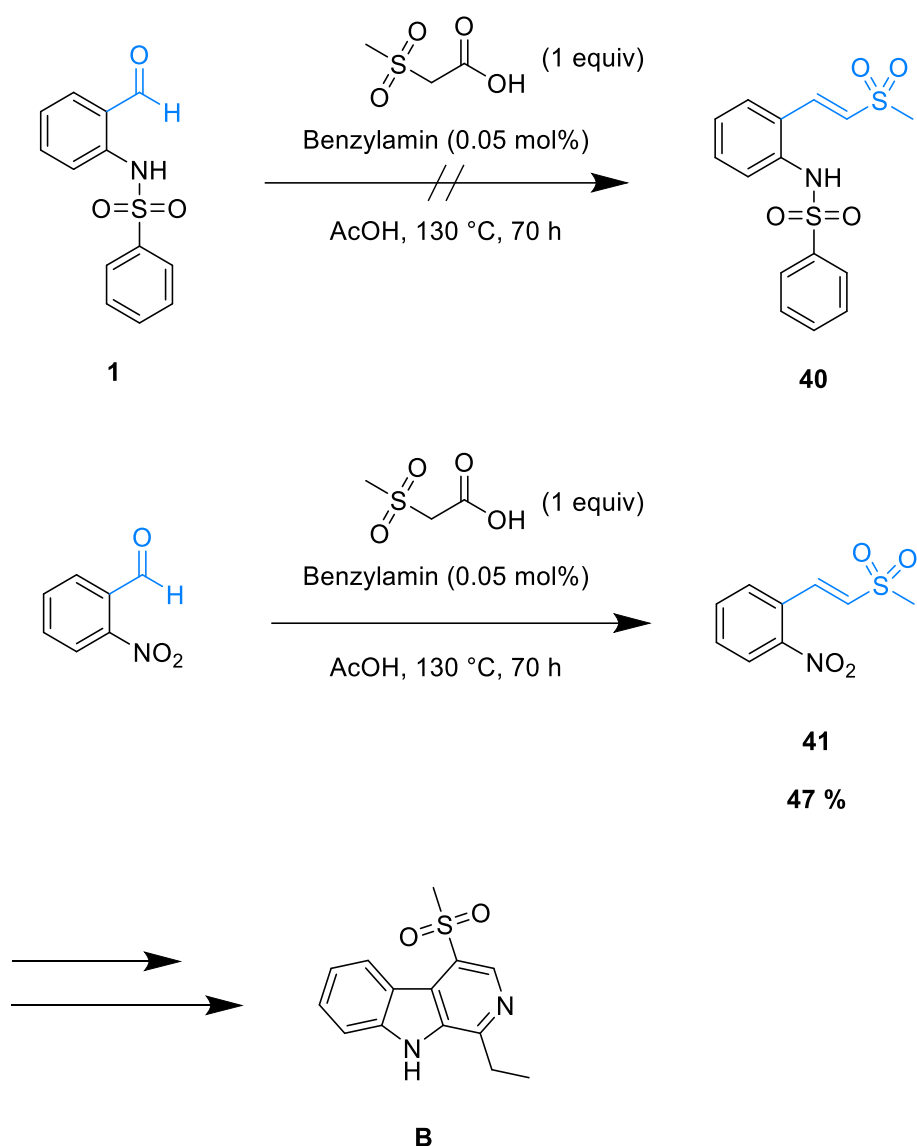


Abbildung 64: Synthese einer möglichen Vorstufe

Nachdem D. Leix seine Arbeiten beendet hatte, wurde weiterhin versucht Naturstoff (**B**) (Abb. 64) herzustellen. Es wurde jedoch nicht mit Verbindung **41** aus der Arbeit von Leix weitergearbeitet, sondern weitere Versuche mit dem deutlich attraktiveren Baustein **1** unternommen. So wurde die voraussichtlich verlustreiche Reduktion der Nitroverbindung **41** mittels Zink umgangen. Der Aldehyd **1** wurde nach einer in der Literatur bekannten Methode^[58] tropfenweise zu einer Lösung von Natriumhydroxid (1 Äquivalent) in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur zugegeben und danach für 90 Minuten bei 60 °C gerührt. So konnte Verbindung **42** mit einer vinylogenen Sulfoxid

3. SYNTHESSEN

Gruppe mit einer Ausbeute von 55 % hergestellt werden. Im Anschluss wurde das erhaltene Sulfoxid nach einer ebenfalls literaturbekannten Methode^[59] mit Hilfe von 10 Äquivalenten Wasserstoffperoxid in Essigsäure bei Raumtemperatur innerhalb einer Stunde mit einer hervorragenden Ausbeute von 99 % zum entsprechenden Sulfon **43** oxidiert.

Der nachfolgende Schritt zur Indolverbindung **44** konnte zunächst nicht nach bekannten Verfahren durchgeführt werden, da sich das Edukt **43** bei der Umsetzung mit 1-Brombutan-2-on, Triethylamin und DBU bei 60 °C komplett zersetzte (Abb. 65).

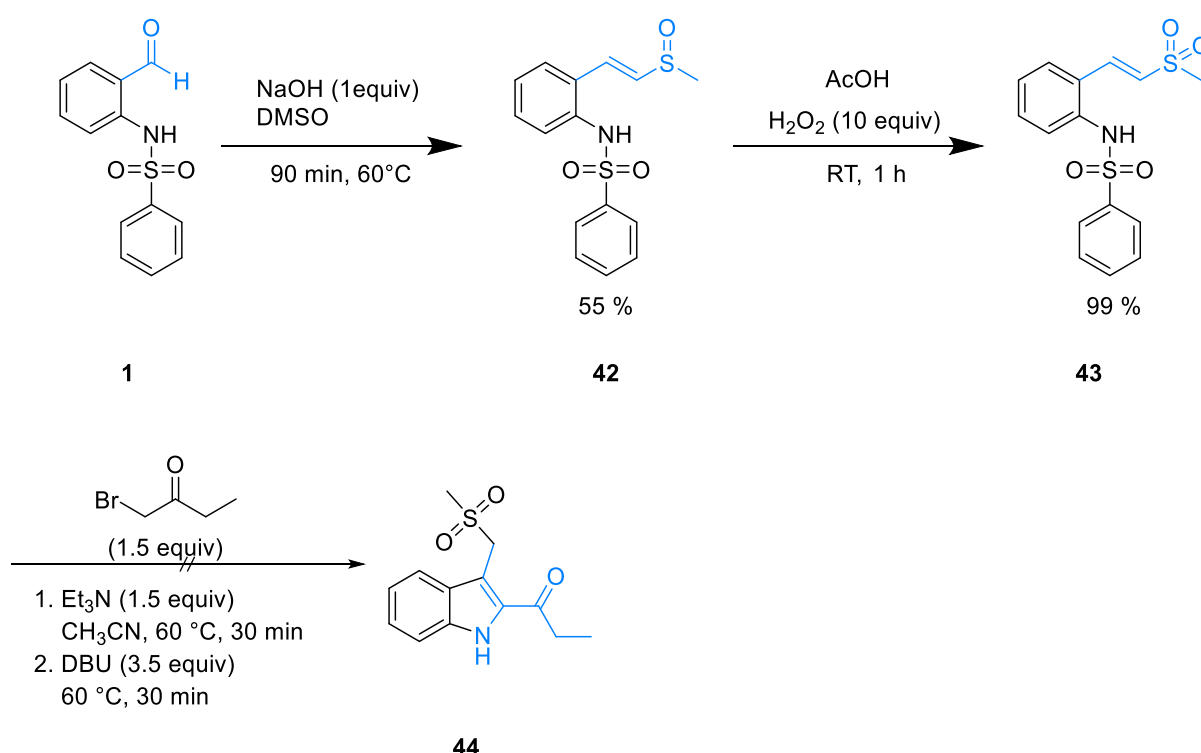


Abbildung 65: Weitere Versuche zur Synthese des Alkaloids **B**

Bei der Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur und einer deutlich verlängerten Reaktionszeit von 14 Stunden bei sonst gleichbleibenden Bedingungen konnte jedoch die gewünschte Verbindung **44** mit einer Ausbeute von 46 % erhalten werden.

Leider schlugen sämtliche Versuche, diese Verbindung in einem letzten Schritt mit Hilfe von Brederecks Reagenz zum Naturstoff **B** umzusetzen, gänzlich fehl. Da

entweder die Reaktionswärme nicht ausreichte (unter 40 °C), das Bredericks Reagenz zu aktivieren und dadurch nur das Edukt zurückerhalten wurde, oder es im Zuge einer höheren Reaktionswärme (ab 40 °C) zu einer unerwarteten Nebenreaktion kam.

Verbindung **44** wurde zu Verbindung **45** mit einer nennenswerten Ausbeute von 65 % umgesetzt (Abb. 66). Diese konnte durch Massenspektrometrie (ESI) nachgewiesen werden und anschließend durch weitere NMR-Spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden (siehe Experimenteller Teil).

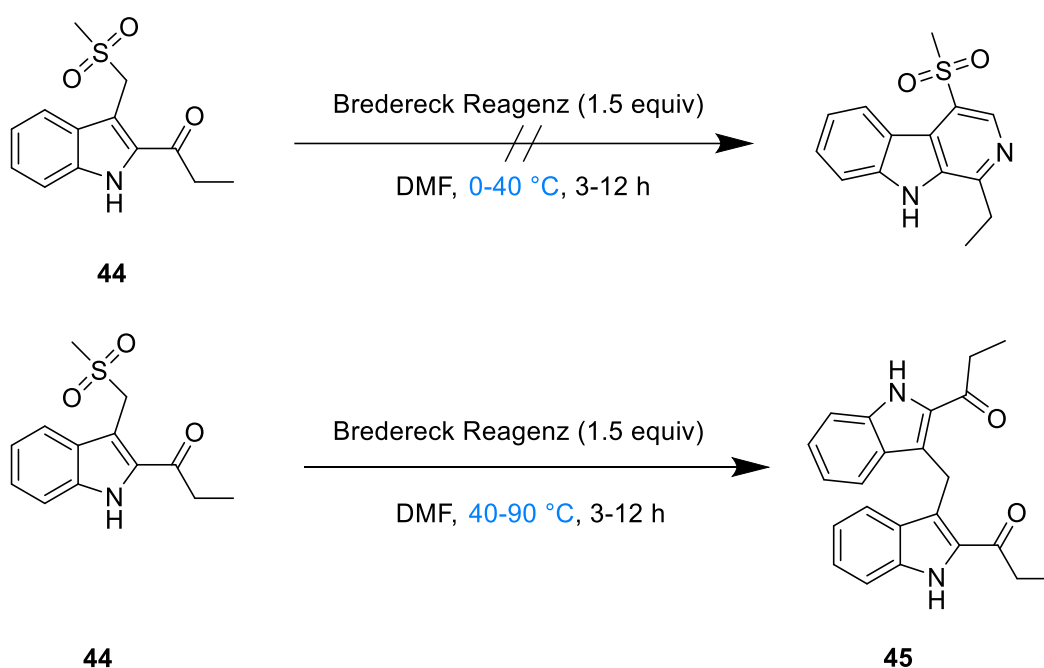


Abbildung 66: Die elektrophile aromatischen ipso-Substitution

Der Mechanismus beruht sehr wahrscheinlich auf einer elektrophilen aromatischen ipso-Substitution.

Leete *et al.*^[60] beschrieb die Umsetzung von 3-Hydroxy-methyl-2-methylindol zu entsprechenden 3-3'-Diindolmethan Derivaten durch Erhitzen zum Rückfluss in Wasser mit einer Ausbeute von 94 %.

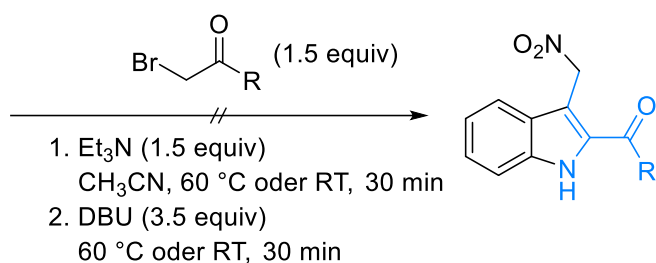
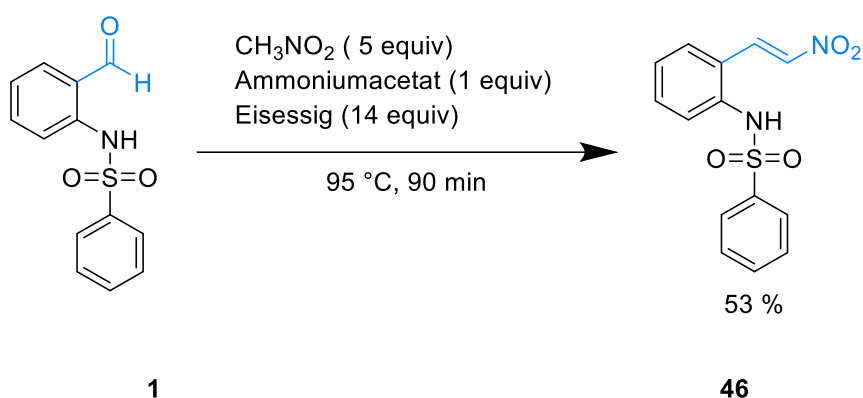
Saha *et al.*^[61] konnten die Dimethylaminogruppe von Graminen in ähnlicher Weise zu 3-3'-Diindolmethan Derivaten im basischen Milieu (NaOH, 50%) und unter Wärmezufuhr (Rückfluss, 2 Stunden) zu 90-92 % umsetzen.

Da in meiner Reaktion das Sulfinat eine bessere Abgangsgruppe als das Amin in Graminen darstellt^[62], ist ein schnellerer Reaktionsverlauf bei gleichzeitig milderer Temperaturen plausibel.

Wegen dieser „Nebenreaktion“ wurde von weiteren Versuchen mit Sulfon als elektronenziehende Gruppe für diese Syntheseroute abgesehen.

3.3.3 Versuche zur Einführung einer Nitrogruppe

Da der Versuch eine Sulfongruppe in Position 4 des 1,4-disubstituierten β -Carbolins einzuführen misslang, wurde versucht eine Nitrogruppe als ebenfalls elektronenziehende Gruppe in Position 4 darzustellen. Hierfür war es erforderlich, als Intermediat ein 2-Acylindol mit einem Nitromethyl-Substituenten an C-3 herzustellen. Dabei ließ sich zunächst die vinyloge Nitroverbindung **46** problemlos aus N-(2-Formylphenyl)benzensulfonamid (**1**) und Nitromethan in einer Henry-Reaktion^[63] herstellen. Versuche, daraufhin die entsprechenden Indole herzustellen, scheiterten. Es kam immer zur Zersetzung des Eduktes in sehr viele verschiedene Verbindungen, welche anhand der DC Kontrolle sichtbar gemacht wurden. Deshalb wurden diesbezüglich keine weiteren Versuche unternommen (Abb. 67).



R = Ethyl, Phenyl

Abbildung 67: Versuche eine Nitro-Gruppe einzuführen

An dieser „Brederecks Route“ wurden daraufhin keine weiteren Optimierungen oder weitere Synthesen durchgeführt, da diese Route für meine Kolleginnen K. Thees und A. Welsch ebenfalls als Grundlage für weitere Forschungen und Optimierungen dienen sollte.

3.4 Syntheseroute zu neuen „grünen Antioxidantien“

3.4.1 Vorgeschichte

Dirk Woortmann, der am Werner Siemens-Lehrstuhl für Synthetische Biotechnologie (WSSB) unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Thomas Brück promoviert, stellte an uns eine Anfrage. Er brauche zeitnah zwei Substanzen im Gramm-Maßstab, um seine Forschung an potenziellen Antioxidantien biologischen Ursprungs „green antioxidants“ zur Stabilisierung von Flugbenzin voranzutreiben. Im Konkreten handelte es sich um zwei Zielstrukturen (Abb. 68):

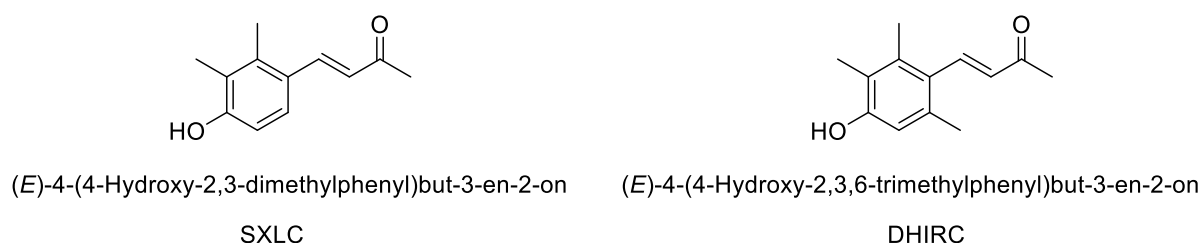


Abbildung 68: Zielstrukturen

Da in meinem laufenden Promotionsprojekt bereits α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen mittels Claisen-Schmidt-Kondensation^[24] hergestellt wurden, bot es sich an, diese Arbeit für Herrn Woortmann zu erledigen.

Die Abkürzungen der Zielverbindungen SXLC (**S**ynecho**X**anthin **L**ike **C**leavage product) und DHIRC (**D**iHydroxy-**I**so**R**enieratene **C**leavage product) leiten sich von ihrem potentiellen biologischen Ursprung, *Brevibacterium* genus^[64] (DHIRC) *Synechococcus* genus^[65] (SXLC), ab und wurden deshalb so von meinem Kooperationspartner abgekürzt.

3.4.2 Syntheseplanung

Zunächst wurde ein Synthesepan entwickelt (Abb. 69).

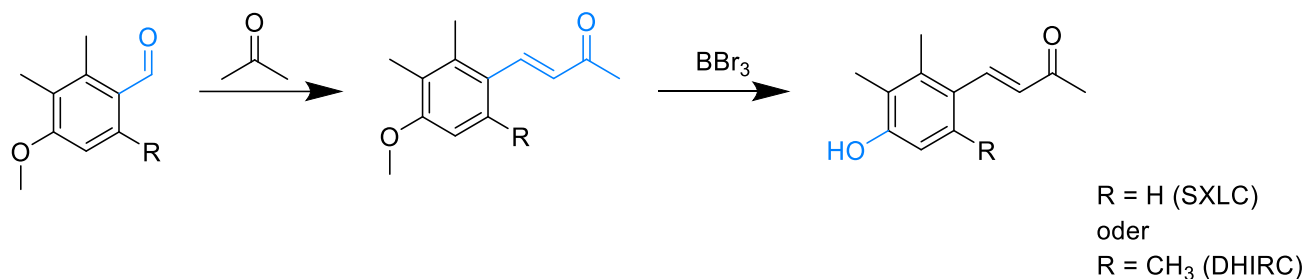


Abbildung 69: Schematische Darstellung des Synthesepans

Geeignete substituierte Benzaldehyde sollten in einer Claisen-Schmidt-Kondensation^[24] mit Aceton zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Ketonen umgesetzt und anschließend mit Hilfe von Bortribromid eine O-Demethylierung vollzogen werden. Es wurden Edukte mit Methoxy-Gruppen verwendet, da diese kommerziell leicht erhältlich waren. Letztendlich würde man so in jeweils nur zwei Schritten die gewünschten Endstufen SXLC und DHIRC (Abb. 69) erreichen.

3.4.3 Synthese der Antioxidantien

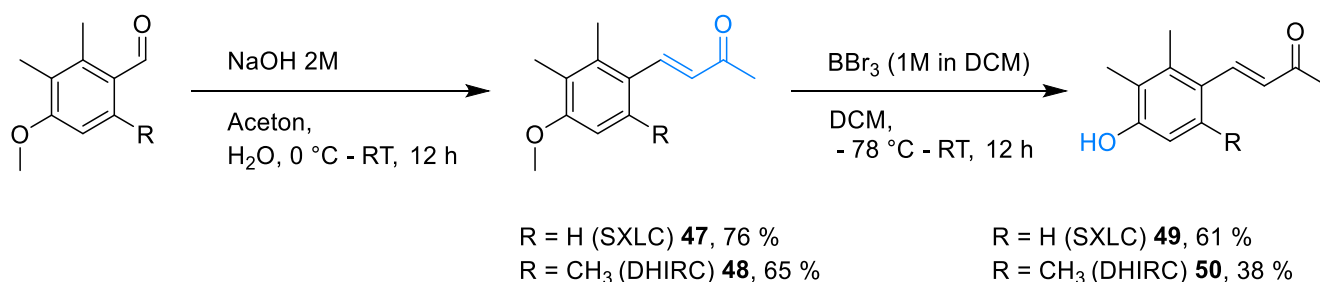


Abbildung 70: Synthese neuer Antioxidantien

Die käuflich erworbenen Benzaldehyde (4-Methoxy-2,3-dimethylbenzaldehyd, 1-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)ethan-1-on) wurden durch eine bereits für das 1-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)ethan-1-on beschriebene Claisen-Schmidt-Kondensation^[24, 66] in Aceton mit 2 molarer Natronlauge bei 0 °C bis Raumtemperatur

innerhalb von 12 Stunden zu den α,β -ungesättigten Ketonen (**47**, **48**, Abb. 70) umgesetzt.

Dabei wurde bei diesen Kondensationen Aceton anstelle von Ethanol (vgl. Kapitel 3.1.2) als Lösungsmittel verwendet, da das gewünschte Produkt in einer weiteren Claisen-Schmidt-Reaktion mit Ausbeuten von 50% (R= H) und 61 % (R= Me) zu einem Nebenprodukt weiterreagierte (Abb. 71).

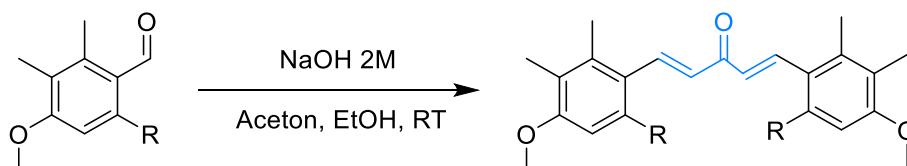


Abbildung 71: Nebenreaktion

Daraufhin wurde in einem zweiten Schritt jeweils eine O-Demethylierung mit Bortribromid (1M in DCM), einer starken Lewis-Säure, durchgeführt, um die Phenole **49** und **50** zu erhalten. Diese Reaktion wurde unter anderem bereits von meinem Kollegen Dr. Jürgen Krauss in seine Dissertation analog verwendet^[67]. Die Durchführung mit einer Bortribromid Lösung in Dichlormethan erwies sich als deutlich besser in der Handhabung als mit reinem Bortribromid, da dieses bei meinem Versuchen äußerst heftig reagierte.

Die so im Gramm Maßstab synthetisierten Substanzen (**49** und **50**) wurden an meinen Kooperationspartner für weitere Testungen übergeben. Alle daraufhin durchgeführten Tests werden in den nächsten Seiten in der daraus resultierenden Veröffentlichung „Greener aromatic antioxidants for aviation and beyond“^[20] im Journal Sustainable Energy & Fuels genau beschrieben.

Reproduced by permission of The Royal Society of Chemistry,
exception of reproduction of the whole article in a thesis or dissertation^[68]

PAPER



Cite this: DOI: 10.1039/c9se01148j

Greener aromatic antioxidants for aviation and beyond†

Dirk Volker Woortman,^{id ah} Sophie Jürgens,^{id c} Martin Untergehrer,^b Julia Rechenberger,^{id e} Monika Fuchs,^{id a} Norbert Mehlmer,^{id a} Farah Qoura,^{ah} Georg Eckel,^{id c} Michael Stöhr,^{id c} Patrick Oßwald,^{id c} Patrick Le Clercq,^c Lukas Hintermann,^{id fg} Dirk Weuster-Botz,^{id dh} Franz Bracher^{id b} and Thomas Brück^{id *ah}

Antioxidants (AO) inhibiting unspecific oxygen reactions are added to most susceptible industrial products, including liquid hydrocarbon-based aviation fuels. Regulatory approved jet fuel, whether synthetic or crude oil-based, requires the addition of performance antioxidants to inhibit radical-induced oxidation during storage and transport. While presently used antioxidants are petroleum-based, there have been no sustainable, less-toxic, bio-based equivalents reported so far. This study addresses the initial evaluation of carotenoid-based antioxidants as a substitution for current alkyl-phenolic antioxidants to kerosene. Inspired from natural products of *Brevibacterium* and *Synechococcus* genus synthesized analogues of candidate aromatic carotenoid cleavage products were evaluated for their effects on combustion characteristics of jet fuel, comparative radical scavenging, and endothelial cell-culture cytotoxicity. These bioinspired antioxidants show no adverse effect on jet fuel bulk properties and combustion chemistry. The radical scavenging properties of the evaluated phenolic compounds are superior to non-aromatic β -carotene cleavage products and in range with current alkyl-phenolic additives. Cytological assays demonstrated low toxicity towards human endothelial cells similar to butylated hydroxytoluene (BHT), one of the approved alkyl-phenol based additives to jet fuel, food, and cosmetics. The initial data set suggests, that the evaluated bioinspired compounds do not interfere with normal operations of jet engines and human fuel handling. Further developments towards the sustainable, biotechnological production and application of aromatic carotenoid cleavage products as antioxidants could contribute to reduced non-renewable consumption and possibly being an environmentally more compatible alternative due to their biosynthetic origin.

Received 25th November 2019
Accepted 22nd December 2019

DOI: 10.1039/c9se01148j

rsc.li/sustainable-energy

Introduction

Hydrocarbon fuels are predicted to remain the medium termed aviation energy source for bulk transport of time-critical goods and passengers.¹ Thermal and chemical stability of these are crucial, as oxidation can lead to the formation of insoluble oxidation products and possible fuel system failures.^{2–4}

Consequently, autoxidation reactions in jet fuels have to be prevented, that can be triggered during storage at ambient temperatures as well as upon exposure to elevated temperatures, particularly within the engine fuel supply system.^{6,7} The addition of necessary antioxidants to aviation fuel formulations is permitted by the American Society for Testing and Materials (ASTM) and limited by their certification (Fig. 1). As safety is paramount in aviation, any new, alternative fuel candidate or

^aWerner Siemens-Chair of Synthetic Biotechnology, Technical University of Munich, Lichtenbergstrasse 4, 85748 Garching, Germany. E-mail: brueck@tum.de; Tel: +49-89-289-13253

^bDepartment of Pharmacy – Center for Drug Research, Ludwig Maximilian University of Munich, Butenandtstrasse 5-13, 81377 Munich, Germany

^cGerman Aerospace Center (DLR), Institute of Combustion Technology, Pfaffenwaldring 38-40, 70569 Stuttgart, Germany

^dInstitute of Biochemical Engineering, Technical University of Munich, Boltzmannstrasse 15, 85748 Garching, Germany

^eChair of Proteomics and Bioanalytics, Technical University of Munich, Emil-Erlenmeyer-Forum 5, 85354 Freising, Germany

^fCatalysis Research Center, Technical University of Munich, Ernst-Otto-Fischer-Strasse 1, 85748 Garching, Germany

^gDepartment of Chemistry, Technical University of Munich, Lichtenbergstrasse 4, 85748 Garching, Germany

^hAlgaeTec Centre, Technical University of Munich, Ludwig Bölkow Campus, Willy-Messerschmitt-Strasse 1, 82024 Taufkirchen, Germany

† Electronic supplementary information (ESI) available: Copies of SXLC and DHIRC ¹H and ¹³C-NMR spectra and additional figures on radical scavenging, cytotoxicity assay, and combustion experiments with the droplet channel test rig. See DOI: 10.1039/c9se01148j

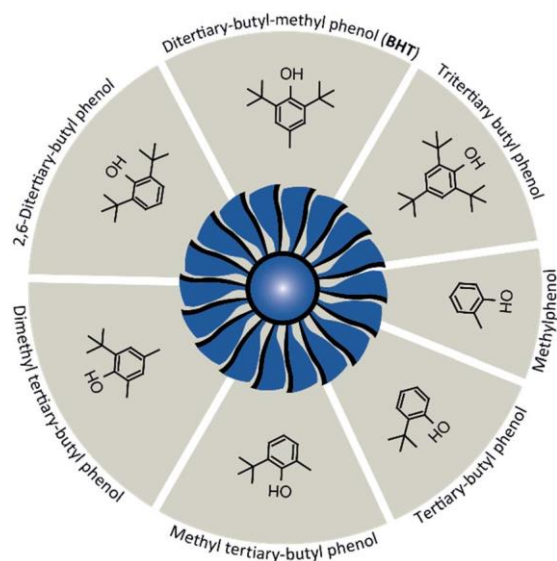


Fig. 1 Chemical structures of currently certified jet fuel antioxidants. These are added to jet fuel as pure compounds or mixtures at a maximum concentration of 24 mg L^{-1} in total. Further regulative information can be found in the ASTM standard specification for aviation turbine fuels.⁵

additive has to go through a rigorous approval process (ASTM D4054). For additives, this is intended to warrant, that not only the new additive does behave equally or better than its conventional counterpart, but also that there is no side effect on sub-systems (e.g. fuel system, combustion system) performance. The current study therefore aims to demonstrate that bio-inspired, alternative antioxidants have no effect on the operating combustion systems. To that end, temperature dependent properties like (kinematic) viscosity, density, and surface tension are critical parameters for the fuel's spray characteristics, *i.e.*, during atomization at the combustor. Therefore, these properties were investigated in addition to the combustion chemistry.

Among the certified antioxidants for kerosene, only alkyl-phenols are listed as illustrated in Fig. 1. The antioxidative mechanism of alkyl-phenols (ArOH) depends on hydrogen atom transfer (HAT) and single electron transfer (SET) towards oxygen radicals ROO^{\bullet} , quenching further chain reactions.⁸ These approved kerosene additives encompass the commodity chemical butylated hydroxytoluene (BHT), exhibiting superior antioxidative properties when compared to similar non-phenolic AOs.⁸ Generally, radical scavenging rates of alkyl-phenols are superior to non-alkylated isomers due to positive inductive effects, stabilizing the AO after electron transfer.⁸ Consequently, alkyl-phenols are widely used as antioxidants in drugs, cosmetics, food, and fuel.⁸

Although there is a large number of natural antioxidants, none are currently used in jet fuels.^{9,10} Particularly, the required physicochemical properties of jet fuel additives exclude many biosynthetic alternatives in addition to the extreme financial expense for ASTM approval. When considering biogenic antioxidants, most compound classes are excluded due to either their poor solubility in kerosene, high acidity or limited

volatility (e.g. ascorbic acid, glutathione). Research on microalgae as carbon fixation platforms resulted in the detection of different natural antioxidants.^{11,12} Specifically, carotenoids are photosynthetically active, antioxidant molecules in plants, algae, and bacteria, where they constitute one of the most abundant and accessible antioxidant pigment classes.^{13,14} Commercially, racemic carotenoids are generated by conventional chemical synthesis using petrochemical precursors.¹⁵ Recently, sustainable microalgae processes based on either *Dunaliella* sp. or *Haematococcus* sp. as production organisms have been developed into the industrial scale for the production of enantiomerically pure carotenoids.^{16,17} When exposed to osmotic stress, *Dunaliella* generates carotenoids, with relative concentrations reaching up to a few percent of the total dried biomass.¹⁸ This carotenoid yield enabled sustainable antioxidants production under economic boundary conditions. When considering carotenoids as jet fuel antioxidants, however, their cleavage to more volatile products is required to comply with ASTM jet fuel specifications. To the best of our knowledge, volatile cleavage products of carotenoids have never been studied as antioxidants in jet fuel formulations. To that end, antioxidants based on aromatic carotenoid structures (Fig. 2A), resemble those of conventional alkyl-phenols (Fig. 1).

Aromatic ring structures in carotenoids are rare and were first identified in a sea sponge by Yamaguchi *et al.* in 1958.²²

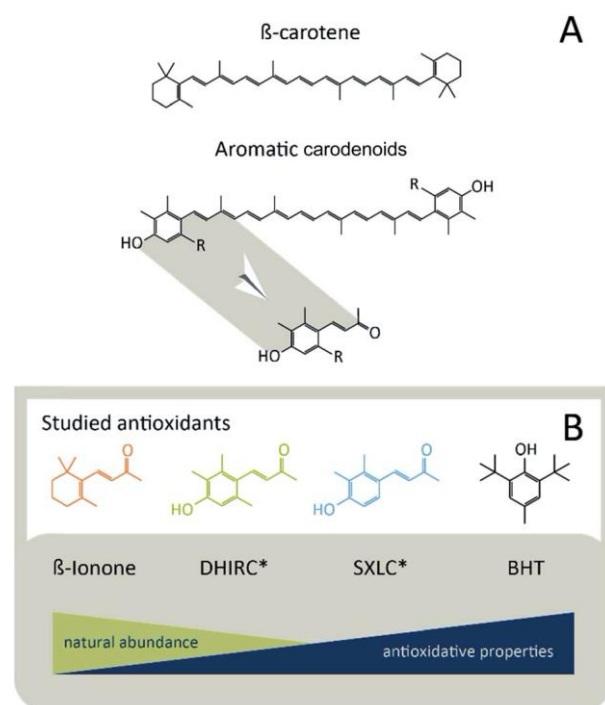


Fig. 2 [A] Chemical structure of β -carotene, its aromatic derivatives and their respective cleavage products.^{19,20} R = methyl; dihydroxy isorenieratene (DHIR) and the dihydroxy isorenieratene cleavage product (DHIRC*). R = hydrogen; synthetic aromatic carotenoid and cleavage products (synechoxanthin like cleavage product (SXLC*) based on structural similarity to the microalgae aromatic carotenoid synechoxanthin).²¹ [B] The chemical structure of all tested compounds. * Purified synthetic material was used in all experiments.

Subsequently, isorenieratene and its hydroxylated form (DHIR) have first been described and isolated from bacteria of the *Brevibacterium* genus originally isolated from cheese products.²³ Moreover, aromatic carotenoids are not limited to heterotrophic bacteria, but also occur naturally as synechoxanthin in phototrophic *Cyanobacteria* of the *Synechococcus* genus.²¹ Enzymatic cleavage of carotenoids with molecular oxygen as the oxidant results in the production of volatile flavour compounds in plants flower and fruit tissues.²⁴ Enzymatic cleavage of conventional and aromatic carotenoids has been demonstrated *in vitro*, but yields remain low due to product inhibition and limited substrate solubility.^{20,25,26} Moreover, most biotransformation reactions require a chromatographic separation of the generated products, which in addition diminish its economic scalability.²⁰ Similarly, oxidative carotenoid cleavage experiments by chemical catalysts lack essential region-selectivity and scalability.^{19,27} Indeed, a long term target of our investigation is the utilization of genetically optimized enzymes of the dioxygenase family to enable sustainable generation of aromatic carotenoid cleavage products. However, due to the technical limitations of current enzymatic biosynthesis routes, our presented proof of concept study employed chemically synthesized equivalents to assess the applicability of these bio-inspired antioxidants. Specifically, we evaluated possible aromatic carotenoid cleavage products of dihydroxy isorenieratene (DHIR) and synechoxanthin like carotenoids, obtained by a new, comprehensive synthetic production approach. These carotenoid cleavage products termed **DHIRC** and **SXLC** were evaluated as substitutes for alkyl-phenol based jet fuel additives for the first time. The compounds (Fig. 2B) were tested for their suitability, with the respective **BHT** and **β -ionone** controls, in combustion processes and for radical scavenging. Furthermore, toxicity in human epithelial cell lines was determined to address secure operator handling properties. The reported data on bioinspired alternatives to alkyl-phenol based antioxidants delineates alternative applications of these in jet fuel and beyond.

Methods

Chemical synthesis of aromatic carotenoid cleavage products

Pure compounds (*E*)-4-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)but-3-en-2-one (**DHIRC**) and (*E*)-4-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)but-3-en-2-one (**SXLC**) were obtained by chemical synthesis starting from commercially available building blocks by a new route improving a protocol of Yeung *et al.*²⁸ Details are presented in the Experimental part.

Products were characterized by ¹H-NMR and ¹³C-NMR on an Avance III HD 500 MHz NMR spectrometer from Bruker BioSpin equipped with a CryoProbe™ Prodigy broadband probe and by HR-MS on a Thermo Finnigan LTQ FT Ultra Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometer. Purity of the samples was determined by HPLC on an Agilent Series 1100 HPLC system (Waldbronn, Germany).

Direct radical scavenging of studied antioxidants

Comparative radical scavenging properties of **DHIRC** and **SXLC**, including control **BHT** and **β -ionone**, were analyzed using two

complementary stable radical assays. Chemicals and reagents were purchased from Sigma Aldrich (Merck Group, Darmstadt, Germany) in analytical grade. All compounds were stored at –80 °C under nitrogen atmosphere. Stock solutions were prepared gravimetrically in triplicates at 25 °C using a Cubis® analytical balance (Sartorius AG, Göttingen, Germany).

DPPH assays. DPPH assays were conducted as previously published by Xie and Schaich with some modifications, according to Deng *et al.*^{29,30} The 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) stable radical reagent was solubilized in ethanol at 100 μ M. Dilution series were prepared from 10 mM stock solutions. For each triplicate stock solution of **β -ionone**, **BHT**, **SXLC**, and **DHIRC** triplicate reactions were performed and measured upon addition of the stable radical reagent. 200 μ L of each stock solution (10–1 mM) and negative control was added to 24 well microtiter plates on ice. After synchronous addition of 1800 μ L DPPH reagent at 30 °C, the plates were immediately measured with a plate reader (EnSpire®, PerkinElmer, Inc., Waltham, USA) in 30 s intervals at 517 nm for 20 min at 30 °C and once after 72 h at RT in a sealed plate.

ABTS assays. ABTS assays were conducted as previously published by Re *et al.* with some modifications.³¹ For radical formation, an aqueous solution of 2.45 mM potassium persulfate (KPS) and 7 mM 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) was prepared and stirred for 24 h at RT in the dark. The formed ABTS[•]/ABTS reagent solution was diluted with ethanol to a concentration of 85 μ M ABTS[•] and ABTS with a relative absorbance of 0.7 at 734 nm. Dilution series by pipetting were prepared from 1 mM stock solutions. For each stock solution of **β -ionone**, **BHT**, **SXLC**, and **DHIRC** triplicate reactions were performed and measured upon addition of the stable radical reagent. Subsequently, 200 μ L of each stock solution (1 mM to 100 μ M) and a negative blank control was added to 24 well microtiter plates on ice. After synchronous addition of 1800 μ L ABTS reagent, the plates were immediately measured in a plate reader (EnSpire®, PerkinElmer, Inc., Waltham, USA) at 30 s intervals at 734 nm for 20 min at 30 °C and once after 72 h at RT in a sealed plate.

Physiochemical properties of additive blends

Approval of new fuels and fuel additives is regulated by ASTM D4054 which sets all required tests at four times the concentration being sought for approval. For antioxidants, a maximum concentration of 24 mg L^{–1} is specified.³² Back-to-back tests are performed on the additive blend (96 mg L^{–1} antioxidant) and a neat control sample without additive, which provides a baseline for comparison.^{33,34} A representative jet reference fuel close to the specifications given by ASTM D4054 was chosen as a surrogate for kerosene-type fuel. The jet reference fuel was formulated by blending the following technical grade solvents in the respective volumes as shown in Table 1.

Subsequently, kinematic viscosity, density, and surface tension were determined in dependency of the temperature to investigate the physiochemical behaviour of the additive blends with the synthesized antioxidants **DHIRC** and **SXLC** to the neat

Table 1 Jet reference fuel composition as applied in the experimental investigations. Antioxidant additives were added with a concentration of 96 mg L⁻¹, respectively

Jet reference fuel (JRF) model formulation		
Type	Component	Volume [%]
Paraffins	Exxsol D40	38.02
	Exxsol D80	38.02
Aromatics	Aromatic 100	7.69
	Aromatic 150	15.37
Sulfur	<i>tert</i> -Butyl disulfide	0.75
Mercaptan	Decanethiol	0.01
Fuel system icing inhibitor	DiEGME	0.15

jet reference fuel in compliance to ASTM D4054³² recommendations.

Influence of the novel antioxidants on combustion chemistry

Within the approval process of new fuels or additives, extensive engine tests are required to exclude disadvantageous effects on combustion.³⁵ To minimize the risk of this significant effort, we present a preliminary investigation of the influence of the antioxidative additives on the combustion processes in a model laboratory-scale experiment. Measurements were performed at the DLR high-temperature flow reactor with coupled molecular beam mass (MBMS) spectrometer. This system allows for a detailed observation of stable and radical combustion intermediates at ideal, pre-vaporized and premixed conditions. It consists of a high-temperature laminar flow reactor and a molecular beam mass spectrometer (MBMS) with time of flight (TOF) detection system. Species are measured at the reactor outlet for varying temperatures of the oven housing the reactor tube. A detailed description of this setup has been published previously.^{36–39}

Viability assays of melanoma cell line SK-MEL-28

The toxicity of all antioxidants studied was evaluated by viability assays of melanoma cell line SK-MEL-28 upon treatment with these. SK-MEL-28 cells were grown in DMEM medium substituted with 10% FBS at 37 °C and 5% CO₂. For the viability assays, 5 × 10³ cells per well were seeded in technical triplicates in a 96 well plate. The initial growth medium was changed one day after seeding to a growth medium containing Green Cytotoxicity reagent (Essen Bioscience). Next, cells were treated with a 9-point dilution series with each corresponding substance (30 μM to 3 nM). Cells were then incubated for four days and viability was estimated by measuring confluence and green fluorescence every 2 h in an IncuCyte® device.

Results and discussion

Chemical synthesis of the aromatic carotenoid cleavage products

The two evaluated bioinspired, aromatic carotenoid cleavage products were synthesized from commercially available

aldehyde building blocks. As the synthesized compounds are derived from carotenoid compounds we abbreviated them accordingly and the compounds are referred as such for all further results and discussions: (*E*)-4-(4-hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)but-3-en-2-one as DiHydroxy-IsoRenieratene (DHIR) cleavage product (**DHIRC**) and (*E*)-4-(4-hydroxy-2,3-dimethylphenyl)but-3-en-2-one as SynechoXanthin like cleavage product (**SXLC**).

The two-step synthesis (Fig. 3) consists of a Claisen–Schmidt aldol condensation of a methoxy-protected phenolic aldehyde with acetone and subsequent *O*-demethylation with BBr₃. Unavoidable hazardous chemicals are involved; details are presented in the Experimental section.

Anti-radical activity of carotenoid cleavage product based antioxidants

The DPPH assay is widely applied to evaluate mixed mode radical scavenging properties, featuring fast single electron and slower hydrogen transfer reactivity. To measure radical scavenging of the novel jet fuel antioxidants, **DHIRC** and **SXLC** were compared to non-phenolic control **β-ionone** and certified alkyl-phenol **BHT**.

β-ionone, the cleavage product of the potent natural antioxidant β -carotene, was initially evaluated for its radical scavenging capacity. To that end, no radical scavenging activity even over a timeframe of a couple of hours was observed for **β-ionone**. By contrast, **DHIRC** demonstrated an initial fast reaction with stable radicals and a subsequent slow reaction upon further radical scavenging as depicted in Fig. 4. This observation suggests a bi-mechanistic reaction, possibly consisting of a mixture of SET and HAT. Furthermore, this data indicates, that **DHIRC** is a superior antioxidant to the non-phenolic β -carotene cleavage products. Hence, the presented data on radical scavenging indicate significant anti-oxidative properties of **DHIRC**, suggesting stabilizing effects on jet fuel and other oxidation susceptible products. Nevertheless, the currently certified alkyl-phenol **BHT** remains superior regarding radical scavenging rates observed in both assays (Fig. 4A and B). Equivalent data for **SXLC** indicates that this compound has similar radical scavenging properties to **DHIRC**, while being slightly more active in the selected assays. One possible reason for this slightly higher antioxidant activity may be the different methyl substitution pattern of the two compounds under investigation. In that regard, **SXLC** is less sterically hindered.

Whether **SXLC** or **DHIRC** will comply with long term storage stability requirements of jet fuel remains to be

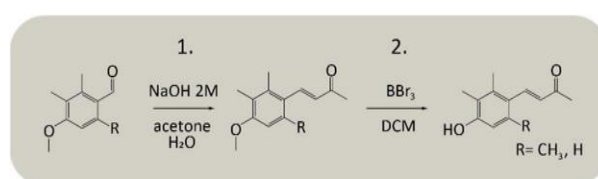


Fig. 3 Chemical synthesis route to **DHIRC** (R = CH₃) and **SXLC** (R = H).

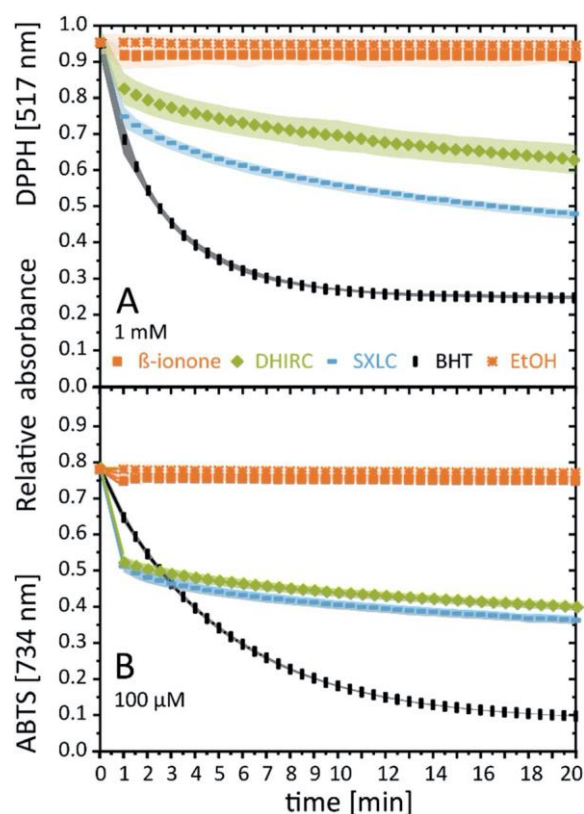


Fig. 4 Spectrophotometric ABTS and DPPH radical absorption quenching curves with labels according to the analyzed antioxidant candidate. [A] DPPH at compound concentrations of 1 mM. [B] ABTS radical scavenging at 100 μ M. SD \pm are represented by the underlying coloured surface. Additional measurements on various concentrations are appended in the ESI (see Fig. S7†).

investigated in a more comprehensive study and during possible certification processes. Interestingly, recent publications on AOs in emulsions suggest a higher product stability when more hydrophilic antioxidants are added to water in oil emulsions.⁸ This could also hold true for jet fuels under long term storage conditions, when more hydrophilic AOs like **DHIRC** are added. Alternatively, there are means to extend the portfolio of available cleavage products. **SXLC** is one example of a possible semi-synthetic approach, which could include various chemical or biochemical functionalization's to comply with ASTM D4625 for long term stability target specification.

Physiochemical properties of aromatic carotenoid cleavage products additive blends

The range of the kinematic viscosity, density and surface tension for the jet reference fuel (JRF) is in accordance with the approved fuels listed in the world fuel sampling program of the CRC (Coordinating Research Council) aviation committee and the CRC handbook of aviation fuel properties. Thus making the JRF an excellent candidate for back-to-back tests with the additives by providing a baseline for data comparison.^{33,34} Typical temperature-dependency was displayed by both additive

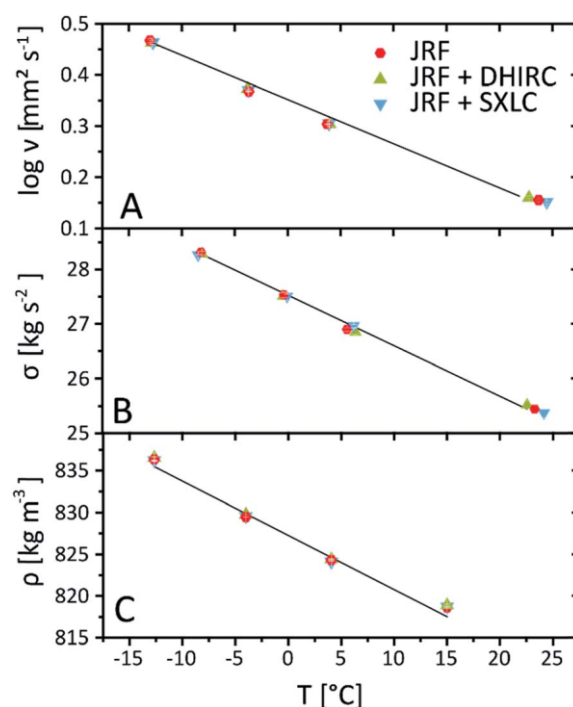


Fig. 5 Temperature dependent physical properties of the neat jet reference fuel (JRF) and the additive blends with **DHIRC** and **SXLC**: [A] kinematic viscosity (logarithmic scale); [B] surface tension; [C] density.

blends and the neat jet reference fuel for kinematic viscosity (Fig. 5A), surface tension (Fig. 5B) and density (Fig. 5C). For the JRF blend with **SXLC**, minor solubility issues arose at low temperatures, which could be met by ultrasonic resuspension. Note that kinematic viscosities are usually denoted on a logarithmic scale.

No significant effects of the antioxidative additives on the jet reference fuel's physical properties could be observed. Minuscule deviations of the measured data points of the different additive blends and the jet reference fuel are within the error margins. This tallying performance, however, should be considered advantageous, since an alteration of physical properties upon supplementation of an additive could create problems concerning jet engine operation. Any deviation would raise the question of batch reproducibility and in worst case placing blends outside the required fuel specifications.

Spray characteristics and evaporation rates are crucial fuel parameters for their combustion behaviour. To investigate the influence of the regarded antioxidants on the atomization of the jet reference fuel, the Sauter Mean Diameter (SMD) for three typical aero-engine injection principles, namely plain orifice (Fig. 6A), pressure-swirl (Fig. 6B) and pre-filming air-blast (Fig. 6C) atomization was determined. The SMD, reflecting the volume to surface ratio of a spray, is an important characteristic diameter for the fuel placement and vaporization.³⁹ In plain-orifice atomizers, the fuel is introduced into the combustion chamber *via* a small orifice by means of a pressure differential.⁴⁰ In pressure-swirl atomizers,

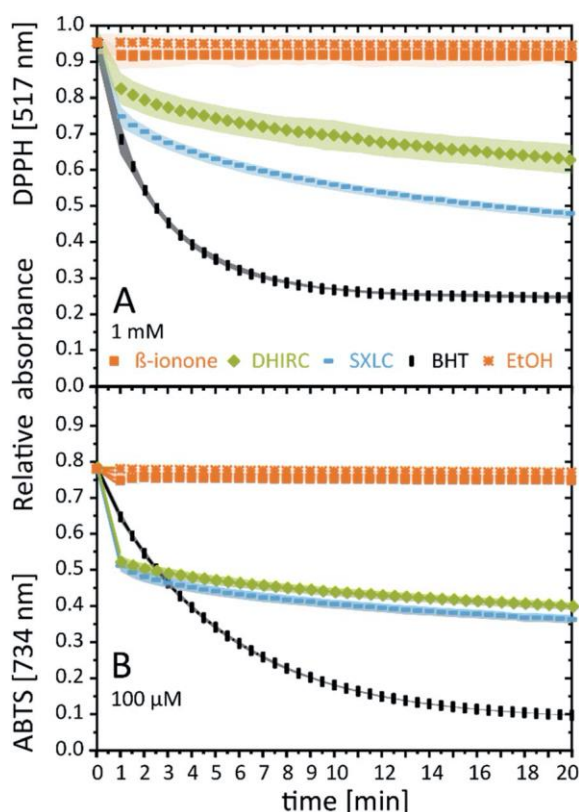


Fig. 4 Spectrophotometric ABTS and DPPH radical absorption quenching curves with labels according to the analyzed antioxidant candidate. [A] DPPH at compound concentrations of 1 mM. [B] ABTS radical scavenging at 100 μ M. SD \pm are represented by the underlying coloured surface. Additional measurements on various concentrations are appended in the ESI (see Fig. S7†).

investigated in a more comprehensive study and during possible certification processes. Interestingly, recent publications on AOs in emulsions suggest a higher product stability when more hydrophilic antioxidants are added to water in oil emulsions.⁸ This could also hold true for jet fuels under long term storage conditions, when more hydrophilic AOs like **DHIRC** are added. Alternatively, there are means to extend the portfolio of available cleavage products. **SXLC** is one example of a possible semi-synthetic approach, which could include various chemical or biochemical functionalization's to comply with ASTM D4625 for long term stability target specification.

Physiochemical properties of aromatic carotenoid cleavage products additive blends

The range of the kinematic viscosity, density and surface tension for the jet reference fuel (JRF) is in accordance with the approved fuels listed in the world fuel sampling program of the CRC (Coordinating Research Council) aviation committee and the CRC handbook of aviation fuel properties. Thus making the JRF an excellent candidate for back-to-back tests with the additives by providing a baseline for data comparison.^{33,34} Typical temperature-dependency was displayed by both additive

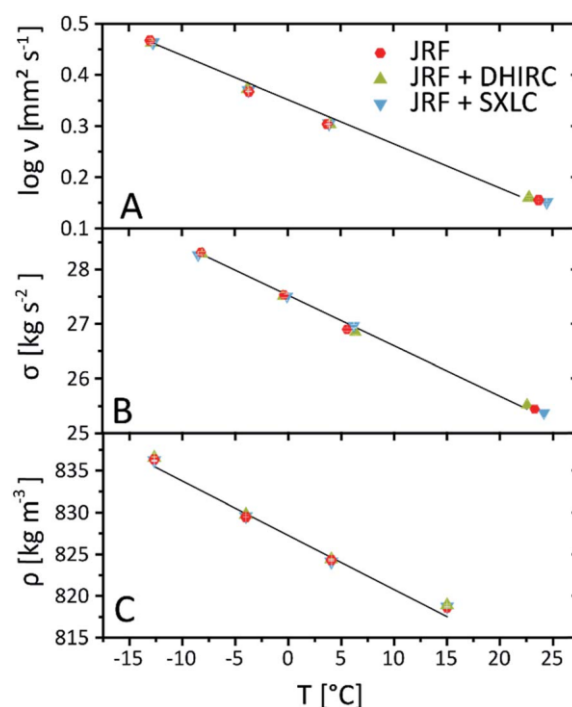


Fig. 5 Temperature dependent physical properties of the neat jet reference fuel (JRF) and the additive blends with **DHIRC** and **SXLC**: [A] kinematic viscosity (logarithmic scale); [B] surface tension; [C] density.

blends and the neat jet reference fuel for kinematic viscosity (Fig. 5A), surface tension (Fig. 5B) and density (Fig. 5C). For the JRF blend with **SXLC**, minor solubility issues arose at low temperatures, which could be met by ultrasonic resuspension. Note that kinematic viscosities are usually denoted on a logarithmic scale.

No significant effects of the antioxidative additives on the jet reference fuel's physical properties could be observed. Minuscule deviations of the measured data points of the different additive blends and the jet reference fuel are within the error margins. This tallying performance, however, should be considered advantageous, since an alteration of physical properties upon supplementation of an additive could create problems concerning jet engine operation. Any deviation would raise the question of batch reproducibility and in worst case placing blends outside the required fuel specifications.

Spray characteristics and evaporation rates are crucial fuel parameters for their combustion behaviour. To investigate the influence of the regarded antioxidants on the atomization of the jet reference fuel, the Sauter Mean Diameter (SMD) for three typical aero-engine injection principles, namely plain orifice (Fig. 6A), pressure-swirl (Fig. 6B) and pre-filming air-blast (Fig. 6C) atomization was determined. The SMD, reflecting the volume to surface ratio of a spray, is an important characteristic diameter for the fuel placement and vaporization.³⁹ In plain-orifice atomizers, the fuel is introduced into the combustion chamber *via* a small orifice by means of a pressure differential.⁴⁰ In pressure-swirl atomizers,

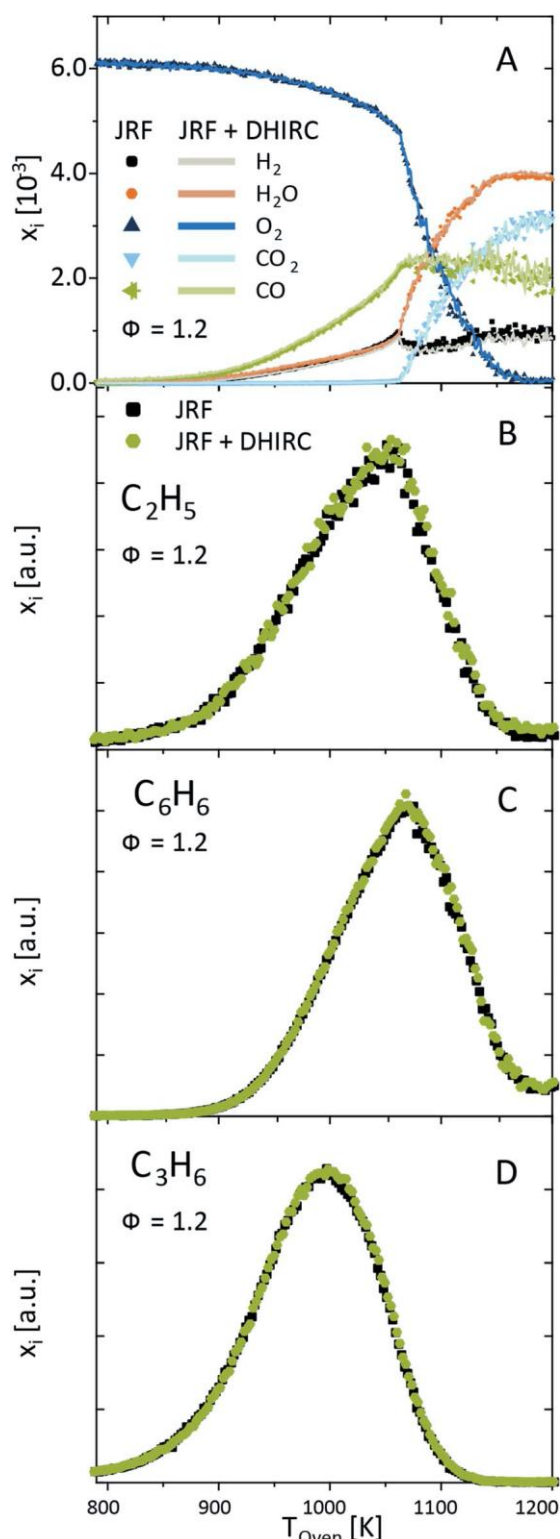


Fig. 7 Combustion chemistry of neat JRF and JRF + DHIRC blend: [A] mole fraction profiles for major combustion products; [B] mole fraction profiles for ethyl radical; [C] mole fraction profiles for typical soot precursor benzene; [D] mole fraction profile for typical combustion intermediate propene.

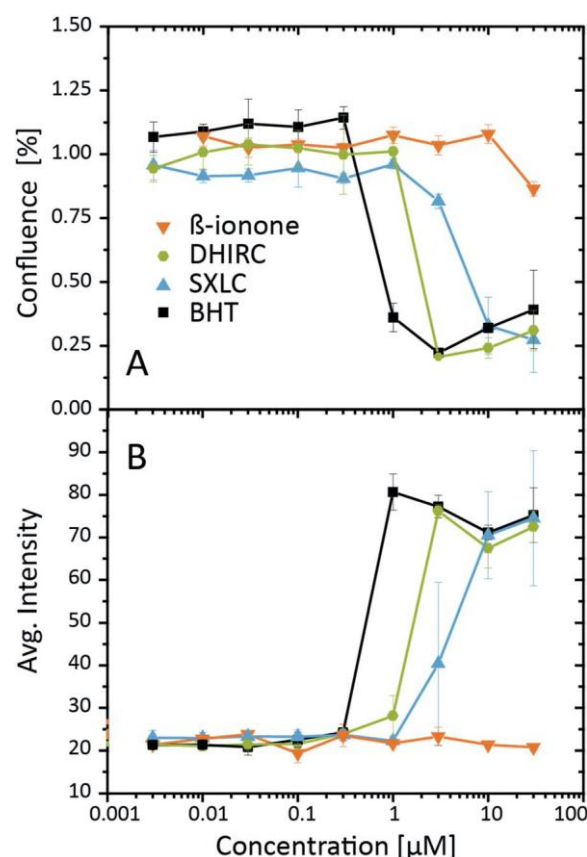


Fig. 8 Viability curves after treatment of melanoma cells with the studied antioxidants DHIRC, SXLC, BHT and β -ionone. [A] Shows reduced cell confluence when exhibited to AO concentrations in the μM scale. Also, apoptosis based on staining results in [B] increased when reaching μM concentration ranges for SXLC, DHIRC and BHT. With β -ionone showing no response in concentrations up to 30 μM .

advantageous, since an alteration of the global combustion chemistry could lead to divergent reaction kinetics and soot formation potential, which would have to be investigated closely prior to regulatory approval procedures for each antioxidant additive. Since DHIRC and SXLC only differ in a methyl group at the benzene ring in their chemical structure and a single methyl unit most likely should not alter the overall combustion chemistry, only DHIRC was studied for combustion influence.

Comparative toxicity towards human melanoma cell lines

Toxicity of highly concentrated additive blends does impose health risk for professionals and humans in direct contact to jet fuels.⁴⁶ Considering environmental safety, the aviation industry is taking all possible actions to reduce toxicity footprints. One prominent example for these actions is the exclusion of tri-*tert*-butylphenol (TTBP) from the widely used ETHANOX® formulations in favour of environmental protection.^{47,48} The carotenoid cleavage products DHIRC and SXLC did show no increased apoptosis induction (Fig. 8A and B) when compared to the certified product BHT, thereby neglecting more toxic alkyl-phenol variants included in Fig. 1. Comparative images of the treated cell cultures can be found in the ESI (see Fig. S8†).

Natural source and cleavage of aromatic carotenoid-based antioxidants precursors

The introduction of carotenoid cleavage product based antioxidants as additives for jet fuel open an additional field of utilization for algae and other biomass resources. The analysis of β -carotene derived, non-aromatic, cleavage products like **β -ionone** (Fig. 2) showed limited suitability, as no antioxidative activity was measured in DPPH and ABTS radical scavenging assays, leading to the investigation of structurally similar compounds derived from aromatic carotenoids.

These sterically defined Φ, Φ and χ, χ carotenoids are exclusive to a limited number of organisms, preferentially of prokaryotic origin. Photosynthetic, wild type *Cyanobacteria*, such as the second most abundant *Cyanobacterium* genus *Synechococcus*, synthesize the similar, but acidic aromatic substrate molecules autotrophically (Fig. 9). Synergistically, bacteria such as *Brevibacterium linens*, can generate hydroxylated compounds heterotrophically.^{21,23} The latter is known for its industrial

utilization in cheese production. Carotenoid extracts of *Brevibacterium linens* contain the precursor DHIR, as depicted in Fig. 9 (with $R = CH_3$). Specifically, DHIR can be cleaved in μg to mg scale either enzymatically by MtCCDs as demonstrated by Scherzinger *et al.* or chemically by an unspecific, chemocatalytic oxidation to **DHIRC**.^{19,49} The efficient cleavage of DHIR by chemical or biochemical processes remains the largest research challenge prior to addressing process scalability under economic boundary conditions. Similarly, *synechoxanthin* is an aromatic carotenoid detected in the highly abundant, model microalgae of the genus *Synechococcus*.⁵⁰ On this basis, further research work can be carried out on the synthesis of aromatic carotenoid molecules with microalgae. Although, requiring a multistep chemical or biochemical transformation to yield the volatile synthetic precursor of *synechoxanthin* like cleavage product (**SXLC**), the hypothetical aromatic cleavage product was included to demonstrate the feasibility of alternative candidate compounds. These expansions to the natural biosynthesis repertoire are addressable with synthetic biotechnology approaches. The currently addressed biochemical pathways towards the precursor dihydroxy isorenieratene (DHIR) all start from β -carotene followed by a consolidated, two-step biosynthetic reaction sequence, that is mediated by the enzymes carotene desaturase/methylase CrtU and a cytochrome P450 respectively.⁵¹ This rather simple reaction sequence depicted in Fig. 9, exemplifies that a sustainable, biosynthetic route towards the desired antioxidant compounds is conceivable.

Conclusion

Data presented in this study suggest that the aromatic carotenoid cleavage products **DHIRC** and **SXLC** could probably fulfil the high certification demands in jet fuel, according to stringent regulatory procedures presently applied. The measurements presented in this study indicate, that the compounds have a benign influence on operations of jet engines and fuel handling. The application of natural product derived antioxidants could contribute to the reduction of “non-renewable hydrocarbon consumption” and possibly be a more compatible alternative, due to their biosynthetic origin. The identification of further photosynthetic microorganisms capable of producing aromatic carotenoids, by screening and mutagenesis, could enable simple substrate harvesting processes, especially if new high-cell density microalgal processes are developed in cost-effective, open photobioreactor systems.⁵² Synergistically, catalysis research will address the selective cleavage of the natural carotenoid substrates by follow-up projects on the petrochemical free production of renewable and biogenic antioxidants like **DHIRC** and **SXLC**.

Experimental

Synthesis of aromatic carotenoid cleavage products

All synthesis steps which include hazardous chemicals must be conducted in accordance to appropriate safety measures and waste management. Starting material 4-methoxy-2,3-dimethylbenzaldehyde was purchased from TCI Germany

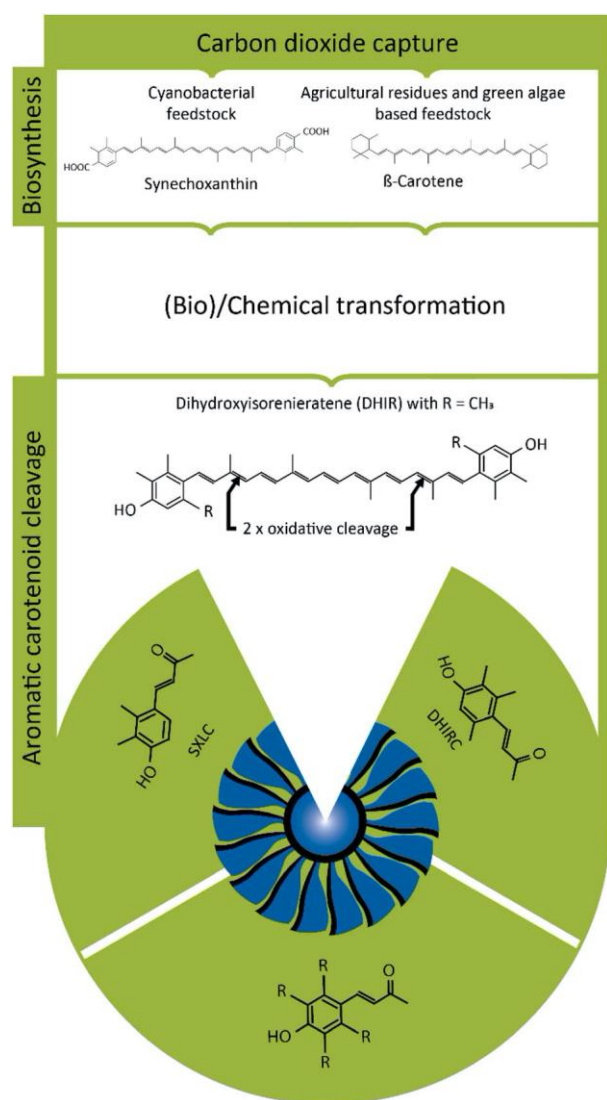


Fig. 9 Overview of possible natural sources of aromatic carotenoid cleavage products as antioxidants for jet fuel.

(Eschborn, Germany) and 4-methoxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyde from Sigma Aldrich (Merck Group, Darmstadt, Germany). All solvents used were of HPLC grade purity.

Step 1: Claisen condensation. Acetone (15 mL) and H₂O (5 mL) were added to the aromatic aldehyde (5.5 mmol). In an ice bath, 2 M NaOH (3.0 mL) was added to the mixture and stirred for 30 min. Then the ice bath was removed and the reaction mixture was stirred overnight at RT. The mixture was acidified to pH 5 with AcOH and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in dichloromethane (DCM) (25 mL), the solution washed with sat. NaHCO₃ solution, dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*. A silica gel column chromatography using a 0 to 25% ethyl acetate in isohexane gradient was performed to obtain the desired unsaturated ketones.

Step 2: ether cleavage. Dry DCM (25 mL) was cooled to −78 °C and the respective methoxy intermediate (4.12 mmol) was added. Then 12.4 mL of BBr₃ (1 M in DCM) was added dropwise under stirring. The reaction mixture was allowed to reach 10 °C and stirred overnight at 10 °C. After addition of water (25 mL) and extraction with ethyl acetate (3 × 20 mL), the combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to dryness. A silica gel column chromatography, using a 0 to 20% ethyl acetate in isohexane gradient was performed to obtain the phenolic products.

SXLC was obtained in 61% yield over both steps and appeared as pale yellow crystals, with no distinct smell and a melting point of 182 °C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.80 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 198.2, 157.8, 142.0, 138.7, 125.8, 125.6, 124.6, 123.4, 113.4, 27.9, 15.8, 12.4, (see ESI Fig. S1–S5†); HR-MS (ESI): calculated for C₁₂H₁₃O₂[−] [M − H][−]: 189.0921, found: 189.0919; purity (HPLC, 210 and 254 nm): >99%.

DHIRC was obtained in 38% yield over both steps and appeared as pale greenish-yellow crystals, with a slight turpentine oil-like smell and a melting point of 103 °C. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.44 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 197.9, 155.3, 142.5, 136.7, 134.5, 131.5, 124.8, 120.6, 114.5, 27.2, 20.9, 17.2, 11.8, (see ESI Fig. S1–S5†); HR-MS (ESI): calculated for C₁₃H₁₅O₂[−] [M − H][−]: 203.1078, found: 203.1075; purity (HPLC, 210 and 254 nm): >99%.

Chemicals for jet reference fuel

Chemicals were purchased from the following distributors and utilized without further purifications: Exxsol D40 (Exxon Mobil, Irving, USA), Exxsol D80 (Exxon Mobil), Aromatic 100 (Kraft), Aromatic 150 (Kraft), di-*tert*-butyl disulfide 97% (Sigma Aldrich), 1-decanethiol 99% (Sigma Aldrich), DiEGME 99% (Sigma Aldrich). Volume concentrations have been adjusted for the formulation of the jet reference fuel.

DLR high temperature flow reactor

The reactor features an alumina (Al₂O₃) ceramic tube (40 mm inner diameter, total length of 1497 mm), where premixed laminar flowing gases are fed highly diluted (~99% Ar) into the reactor. High dilution suppresses heat release and a self-sustaining reaction. Boundary effects are minimized by the reactor design with dimensions including relatively large inner diameter. The vaporizing system is a commercial setup (Bronkhorst, CEM) with a pneumatically driven fuel supply equipped with a Coriolis flowmeter (Bronkhorst, Mini Cori-Flow M12). All input streams were metered in high precision (accuracy ±0.5%) by Coriolis mass flow meters. Complete evaporation was ensured by the small fuel fraction and the low partial pressure (typically below 100 Pa) needed. The premixed gases were fed into the reactor by a tempered flange equipped with a porous bronze plug to create homogeneous flow conditions. The reaction segment has a total length of 1000 mm, heated by a customized high temperature oven (Gero, Type HTRH 40–1000) capable of temperatures up to 1900 K. Gases were sampled at the reactor exit, transferred to high vacuum (10^{−4} Pa) by a two-stage differential pumping system and finally detected by an electron impact (EI) time-of-flight (TOF) mass spectrometer (Kaesdorf, mass resolution *R* = 3000). To avoid species fragmentation at the ionization process, soft electron energies were applied. A quadrupole mass spectrometer was placed in the ionization chamber and operated at a higher electron energy (70 eV) allowing for tracking of major species simultaneously to the MBMS-TOF measurements.

Physical properties of additives

Low temperature measurements were performed in an ethanol equipped cryostat connected to an IKA RC2 basic circulation thermostat (IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Germany); temperature range: −25 °C to 35 °C; temperature stability: ±0.1 °C. Kinematic viscosities were measured with an Ubbelohde type I viscometer by Lauda (Lauda GmbH & Co. KG, Lauda-Königshofen, Germany) (accuracy: ±0.8%). Densities were determined by underfloor weighing with a high precision scale by Mettler Toledo (linearity: ±0.1 mg). Surface tensions were measured with the Nouy ring method on an automatic TD 4 tensiometer by Lauda (surface tension resolution: 0.01 mN m^{−1}).

Viability assays

SK-MEL-28 cells were grown in DMEM medium substituted with 10% FBS at 37 °C and 5% CO₂. For the viability assays 5 × 10³ cells were seeded in 100 μL medium per well in a 96 well plate. For each compound, a 9-point dilution series in technical triplicates was performed. Following seeding, the medium was changed the next day to 100 μL medium with Green Cytotoxicity reagent (Sartorius AG, Göttingen, Germany, 5 μL of reagent diluted in 14 mL of medium) and cells were treated with a 50 μL compound in medium dilution series (prepared from stock solutions in DMSO; final concentrations in well ranging from 30 μM to 3 nM and 0.1% DMSO). Confluence and green

fluorescence intensity (indicator of apoptosis) were measured every 2 h in the IncuCyte® device (Sartorius AG, Göttingen, Germany) for three days. For the EC₅₀ estimation, confluence and cytotoxicity were analysed 16 h and 50 h after treatment.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements

TB gratefully acknowledges funding by the Werner Siemens foundation for establishing the new research field of Synthetic Biotechnology at the Technical University of Munich (TUM). DVW, FQ, DW and TB would like to acknowledge the financial support of the German Federal Ministry for Economic Affairs and Energy (BMWi) with the grant number 031A305A. MF acknowledges the financial support of the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) with the grant number 033RC012B. Moreover, DVW acknowledges significant financial support from the TUM Graduate School (Technical University of Munich, Germany).

Notes and references

- 1 A. W. Schäfer, S. R. H. Barrett, K. Doyme, L. M. Dray, A. R. Gnadt, R. Self, A. O'Sullivan, A. P. Synodinos and A. J. Torija, *Nat. Energy*, 2019, **4**, 160–166.
- 2 S. P. Heneghan, D. L. Geiger, S. D. Anderson and W. D. Schulz, *J. Propul. Power*, 1993, **9**, 1–9.
- 3 W. J. Balster, E. G. Jones and J. Eng, *J. Eng. Gas Turbines Power*, 1998, **120**, 289–293.
- 4 M. Odziemkowska, J. Czarnocka and K. Wawryniuk, in *Improvement Trends for Internal Combustion Engines*, ed. B. A. Ceper and M. Yildiz, InTech, Rijeka, 1st edn, 2018, pp. 1–17.
- 5 ASTM D1655-16a, *Standard Specification for Aviation Turbine Fuels*, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2016.
- 6 R. E. Morris, R. N. Hazlett and C. Linden McLlvaine, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1988, **27**, 1524–1528.
- 7 T. Edwards and S. Zabarnick, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 1993, **32**, 3117–3122.
- 8 W. A. Yehye, N. A. Rahman, A. Ariffin, S. B. Abd Hamid, A. A. Alhadi, F. A. Kadir and M. Yaeghoobi, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **101**, 295–312.
- 9 C. J. Chuck and J. Donnelly, *Appl. Energy*, 2014, **118**, 83–91.
- 10 N. Yilmaz and A. Atmanli, *Energy*, 2017, **140**, 1378–1386.
- 11 S. Davinelli, M. E. Nielsen and G. Scapagnini, *Nutrients*, 2018, **10**, 1–12.
- 12 A. C. Guedes, H. M. Amaro and F. X. Malcata, *Mar. Drugs*, 2011, **9**, 625–644.
- 13 W. Stahl and H. Sies, *Mol. Aspects Med.*, 2003, **24**, 345–351.
- 14 Y. M. A. Naguib, *J. Agric. Food Chem.*, 2000, **48**, 1150–1154.
- 15 B. D. Ribeiro, D. W. Barreto and M. A. Z. Coelho, *Food Bioprocess Technol.*, 2011, **4**, 693–701.
- 16 S. Boussiba, *Physiol. Plant.*, 2000, **108**, 111–117.
- 17 Y. Xu and P. J. Harvey, *Antioxidants*, 2019, **8**, 1–14.
- 18 M. A. Borowitzka, L. J. Borowitzka and D. Kessly, *J. Appl. Phycol.*, 1990, **2**, 111–119.
- 19 C. Caris-Veyrat, M. J. Amiot, R. Ramasseul and J. C. Marchon, *New J. Chem.*, 2001, **25**, 203–206.
- 20 C. Nacke, S. Hüttmann, M. M. W. Etschmann and J. Schrader, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 2012, **39**, 1771–1778.
- 21 J. E. Graham, J. T. J. Lecomte and D. A. Bryant, *J. Nat. Prod.*, 2008, **71**, 1647–1650.
- 22 M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1958, **31**, 739–742.
- 23 H. D. Martin, S. Kock, R. Scherrers, K. Lutter, T. Wagener, C. Hundsdörfer, S. Frixel, K. Schaper, H. Ernst, W. Schrader, H. Görner and W. Stahl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 400–403.
- 24 P. J. Harrison and T. D. H. Bugg, *Arch. Biochem. Biophys.*, 2014, **544**, 105–111.
- 25 D. Scherzinger, E. Scheffer, C. Bär, H. Ernst and S. Al-Babili, *FEBS J.*, 2010, **277**, 4662–4673.
- 26 M. Schilling, PhD thesis, Technical University of Munich, 2008.
- 27 C. M. d. J. Benevides, M. C. d. C. Veloso, P. A. de Paula Pereira and J. B. de Andrade, *Food Chem.*, 2011, **126**, 927–934.
- 28 L. Yeung, L. I. Pilkington, M. M. Cadelis, B. R. Copp and D. Barker, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, **11**, 1991–1996.
- 29 L. L. Deng, M. Taxipalati, F. Que and H. Zhang, *Sci. Rep.*, 2016, **6**, 38–160.
- 30 J. Xie and K. M. Schaich, *J. Agric. Food Chem.*, 2014, **62**, 4251–4260.
- 31 R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang and C. Rice-Evans, *Free Radicals Biol. Med.*, 1999, **26**, 1231–1237.
- 32 ASTM D4054-16, *Standard Practice for Qualification and Approval of New Aviation Turbine Fuels and Fuel Additives*, ASTM International, West Conshohocken, PA, 2016.
- 33 J. Hadaller and O. Johnson, *World fuel sampling program*, Coordinating Research Council, Inc., CRC Report No. 647, Alpharetta, GA, 2006.
- 34 I. Coordinating Research Council, *Handbook of Aviation Fuel Properties*, Coordinating Research Council, CRC Report No. 635, Alpharetta, GA, 2004.
- 35 S. Jürgens, P. Oßwald, M. Selinsek, P. Piermartini, J. Schwab, P. Pfeifer, U. Bauder, S. Ruoff, B. Rauch and M. Köhler, *Fuel Process. Technol.*, 2019, **193**, 232–243.
- 36 P. Oßwald and M. Köhler, *Rev. Sci. Instrum.*, 2015, **86**, 105109.
- 37 M. Köhler, P. Oßwald, D. Krueger and R. Whitside, *J. Visualized Exp.*, 2018, **132**, 1–10.
- 38 P. Oßwald, R. Whitside, J. Schäffer and M. Köhler, *Fuel*, 2017, **187**, 43–50.
- 39 A. H. Lefebvre, *Atomization and sprays*, Hemisphere Publishing Corporation, Taylor & Francis Inc., 1989.
- 40 M. M. Elkotb, *Prog. Energy Combust. Sci.*, 1982, **8**, 61–91.
- 41 A. H. Lefebvre, *Prog. Energy Combust. Sci.*, 1980, **6**, 233–261.
- 42 T. Kathrotia, C. Naumann, P. Oßwald, M. Köhler and U. Riedel, *Combust. Flame*, 2017, **179**, 172–184.
- 43 T.-C. Chu, Z. J. Buras, P. Oßwald, M. Liu, M. J. Goldman and W. H. Green, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2019, **21**, 813–832.

- 44 F. L. Dryer, *Proc. Combust. Inst.*, 2015, **35**, 117–144.
- 45 T. Bierkandt, P. Hemberger, P. Oßwald, M. Köhler and T. Kasper, *Proc. Combust. Inst.*, 2017, **36**, 1223–1232.
- 46 C. Li, X. Cui, Y. Chen, C. Liao and L. Q. Ma, *Environ. Res.*, 2019, **169**, 308–314.
- 47 SI Group, *SI Group launches new fuel antioxidant blend ETHANOX® 4737R*, <https://www.siigroup.com/pressrelease.asp?ArticleID=2262>, accessed 13 June 2019.
- 48 E. Pérez-Albaladejo, S. Lacorte and C. Porte, *Toxicol. Sci.*, 2019, **167**, 336–346.
- 49 D. Scherzinger, E. Scheffer, C. Bär, H. Ernst and S. Al-Babili, *FEBS J.*, 2010, **277**, 4662–4673.
- 50 J. E. Graham and D. A. Bryant, *J. Bacteriol.*, 2008, **190**, 7966–7974.
- 51 L. Dufossé and M. C. De Echanove, *Food Res. Int.*, 2005, **38**, 967–973.
- 52 A. C. Apel, C. E. Pfaffinger, N. Basedahl, N. Mittwollen, J. Göbel, J. Sauter, T. Brück and D. Weuster-Botz, *Algal Res.*, 2017, **25**, 381–390.

4. Biologische Testung

Sämtliche Endstufen meiner Synthesen wurden von Frau Martina Stadler in unserer Abteilung für Biologische Prüfung mittels eines Agar-Diffusionstests auf antimikrobielle Aktivität sowie mit einem MTT-Test auf Zytotoxizität geprüft.

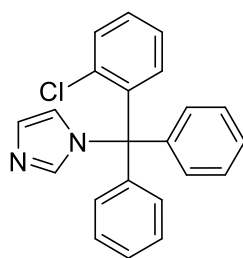
4.1 Agar-Diffusionstest

Anhand verschiedener Modellkeime (Tabelle 1) wurden alle Endstufen meiner Arbeit auf antimikrobielle Eigenschaften untersucht. Im Besonderen wird hier jeweils der Hemmhofdurchmesser bestimmt. Es handelt sich dabei um eine kreisförmige Zone, in der kein Erregerwachstum der Modellkeime sichtbar ist. Die genaue Durchführung und Präparation des Testes werden am Ende des Experimentellen Teils beschrieben (Kapitel 6.4.1). Bei diesem Test gilt es jedoch stets zu beachten, dass er keine quantitative Aussage über eine antimikrobielle Aktivität zulässt. Die Größe der Hemmhöfe ist stark von der Diffusionsgeschwindigkeit der Testsubstanzen auf dem wasserhaltigen Agar-Nährboden abhängig.

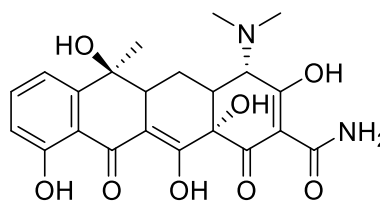
Modellkeim	DSM-Nummer	Art
Escherichia coli	426	Gramnegatives Bakterium
Pseudomonas marginalis	7527	Gramnegatives Bakterium
Staphylococcus equorum	20675	grampositives Bakterium
Streptococcus entericus	14446	grampositives Bakterium
Yarrowia lipolytica	1345	Hefe
Saccharomyces cerevisiae	70663	Hefe

Tabelle 1: Modellkeime des Agar-Diffusionstestes

Als Referenzsubstanzen wurden Tetracyclin (als antibakterielle Vergleichssubstanz) und Clotrimazol (als antimykotische Vergleichssubstanz) verwendet (Abb. 72).



Clotrimazol



Tetracyclin

Abbildung 72: Referenzsubstanzen

Bei keiner der getesteten Substanzen konnte eine erwähnenswerte antibiotische Aktivität gegenüber den Modellkeimen festgestellt werden.

Die 1-substituierten β -Carboline (**30**, **32**) und die 1,4-disubstituierten β -Carboline (**33**, **39**) sowie die beiden Endstufen aus dem Projekt mit Dirk Woortman (**49**, **50**) zeigten keine antimykotische Aktivität gegenüber den Modellkeimen.

Bei den 1,3-disubstituierten β -Carbolen konnte bis auf wenige Verbindungen (**20**, **15**) eine antimykotische Aktivität gegenüber mindestens einem Modellkeim gemessen werden (**9**, **8**, **10**, **14**). Diese war jedoch stets geringer als die Aktivität der Vergleichssubstanz (Clotrimazol).

Alle getesteten Carbazole (**11**, **13**, **16**, **17**, **18**) zeigten eine antimykotische Aktivität gegenüber beiden Modellkeimen auf, bei einer jedoch im Vergleich zur Substanz Clotrimazol (Tabelle 2) geringeren Aktivität.

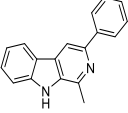
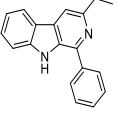
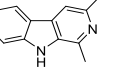
Bei genauerer Betrachtung der Testergebnisse für 1,3-disubstituierte β -Carboline scheint ein Phenylrest in Position 1 selektiv zu einem hemmenden Einfluss auf die Hefe *Yarrowia lipolytica* zu führen (**14**, **9**). Eine antimykotische Aktivität gegenüber beiden Modellkeimen zeigte nur eine getestete Substanz (Verbindung **10**).

Bei den getesteten Carbazolen zeigten die 1-Hydroxy-Carbazole (**18**, **16**, **11**) die größte antimykotische Aktivität gegenüber beiden Modellkeimen (Tabelle 2).

In der Literatur lassen sich Beispiele für eine antimykotische Aktivität von 1-Hydroxycarbazolen^[69], sowie Carbazolen^[70] im Generellen finden.

4. BIOLOGISCHE TESTUNG

1,3-disubstituierte β -Carboline:

Substanz	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
 10	18 mm	12 mm
 14	20 mm	--
 8	--	10 mm
 9	20 mm	--

Carbazole:

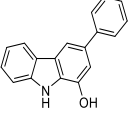
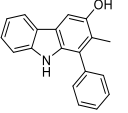
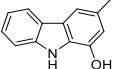
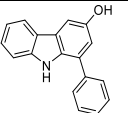
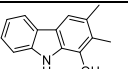
 18	15 mm	15 mm
 13	8 mm	8 mm
 16	15 mm	15 mm
 17	10 mm	15 mm
 11	22 mm	18 mm
Clotrimazol	26 mm	20 mm

Tabelle 2: Testergebnisse, der Durchmesser der Hemmhöfe ist in mm angegeben.

4.2 MTT-Test

Alle Endstufen wurden auch einem MTT-Test unterzogen. Bei diesem Test wird der IC_{50} -Wert bestimmt, welcher die Konzentration angibt, bei der die metabolische Aktivität der Testzellen (humane Leukämiezellen HL-60 DSMZ-Nr.: ACC 3) auf 50 % gesunken ist. Dies kann durch Absterben oder Drosselung des Stoffwechsels der Testzellen einhergehen. Von einer starken zytotoxisch wirkenden Substanz spricht man bei einem IC_{50} unter 5 μM , welches ungefähr der Aktivität von Cisplatin in diesem Test entspricht. Bei IC_{50} -Werten über 50 μM geht man davon aus, dass die Testsubstanz in der eingesetzten Testkonzentration nicht zytotoxisch ist.

MTT steht für 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid, einen wasserlöslichen gelben Farbstoff, welcher durch die aktiven Testzellen mit Hilfe von NADH bzw. NADPH (oder Dehydrogenasen) im Zuge einer reduktiven Ringöffnung in einen tiefblauen Farbstoff (5-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-1,3-diphenylformazan) überführt wird (Abb. 73).

Der Gehalt des so gebildeten Formazans kann anschließend bei 570 nm photometrisch bestimmt werden. Dieser gibt quantitativ an, wie viele metabolisch aktive Zellen nach Zugabe der zu testenden Substanz noch in der Zellsuspension vorhanden sind. Einen Rückschluss auf die Art des genauen Zelltodes sowie den exakten Wirkmechanismus lässt der MTT-Test nicht zu. Die genaue Durchführung und Präparation des MTT-Testes werden am Ende des Experimentellen Teils (Kapitel 6.4.2) beschrieben.

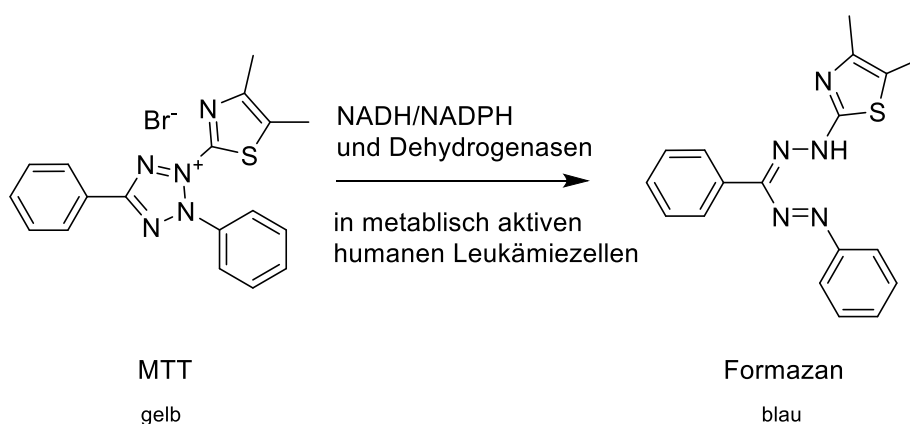


Abbildung 73: Reduktion von MTT zum Formazan

Lediglich vier Zielverbindungen aus der Gruppe der 1,3-disubstituierten β -Carboline (**9**, **10**, **14**, **20**) zeigten eine leichte bis mittlere zytotoxische Aktivität gegenüber der verwendeten Zelllinie (Tabelle 3). Die restlichen Zielverbindungen (**8**, **11**, **13**, **15**, **16**, **17**, **18**, **30**, **32**, **33**, **39**, **49**, **50**) hatten jeweils einen IC_{50} -Wert größer als 50 μ M und werden daher in der Tabelle 3 nicht aufgeführt.

Substanz	IC_{50} -Wert
9	29,5
10	23,9
14	16,6
20	15,5

Tabelle 3: Testergebnisse MTT-Test

Ein kausaler Zusammenhang, warum genau nur diese vier Zielverbindungen eine leichte bis mittlere zytotoxische Aktivität aufweisen, konnte auch nach einer Literaturrecherche nicht eindeutig gefunden werden.

5. Zusammenfassung

β -Carbolin-Alkaloide stellen eine große Klasse an Verbindungen dar, welche in vielen biologischen Organismen vorkommen^[1] und deren Strukturen in modernen Arzneistoffen zu finden sind^[2].

In der Literatur werden meist für die Synthese von 1-substituierten β -Carbolinen (bzw. 1,4-disubstituierten β -Carbolinen) Wege beschrieben, welche von Tryptamin-, Tryptophan- bzw. ringsubstituierten Analoga als Edukten ausgehen. Dies hat den Nachteil, dass Edukte mit Substituenten am Benzenring (Ring C) nur sehr schwer zugänglich sind. Diese Edukte werden üblicherweise im Rahmen einer Bischler-Napieralski-Reaktion oder einer Pictet-Spengler-Reaktion umgesetzt. Bracher *et al.*^[8-10] konnten verschiedene Wege, ebenfalls ausgehend von Tryptaminderivaten (bzw. 1-Brom- β -carbolin oder Norharman) zu 1-substituierten- β -Carbolinen entwickeln. Moderne Ansätze zu polysubstituierten- β -Carbolinen, basierend auf metallorganisch katalysierten Kreuzkupplungen, zeigten Larock^[12, 14], Rossi^[13] und Jiao^[15].

Die Dissertationen von Wurzelbauer^[5] aus dem Jahre 2014 und Kamlah^[6] aus 2018 dienten als thematische Vorlagen für diese Arbeit. Wurzelbauer beschäftigte sich mit der Entwicklung potenter DYRK1A (Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A) Proteinkinase Inhibitoren, welche eine möglichst geringe Hemmung der Monoaminooxidase A (MAO-A) aufweisen, um absehbare Nebenwirkungen in der Arzneimitteltherapie zu vermeiden. Die Syntheserouten von Wurzelbauer wurden von Kamlah noch weiter optimiert, da Variationen im Ring C sowie die Einführung von Substituenten in Position C-3 und C-4 (Ring A) mit den verfügbaren Synthesemethoden nicht mit einem vertretbaren Aufwand zu realisieren waren.

Kamlah konnte in ihrer anschließenden Arbeit neue Syntheserouten zu 1-substituierten β -Carbolinen und 1,3,4-trisubstituierten β -Carbolinen entwickeln. Die Syntheserouten von Kamlah gehen ausschließlich von Edukten mit Indol-Grundkörper aus, ein Zugang zu 1,3- bzw. 1,4-disubstituierten β -Carbolinen konnte zudem nicht gezeigt werden.

Ziel meines Projekts war es in der Folge, neue elegante Syntheserouten zu 1,4- bzw. 1,3-disubstituierten und 1-substituierten β -Carbolen unter Aufbau des Indol-Grundkörpers zu entwickeln. Somit sollten Limitierungen bzgl. Substitutionsmuster umgangen werden, die bei β -Carbolin-Synthesen ausgehend von kommerziell erhältlichen Indol- und Tryptamin-Bausteinen bestehen. Diese Aufgabe wurde in der vorliegenden Arbeit ausgehend von den Grundchemikalien 2-Aminobenzalkohol bzw. 2-Nitrobenzaldehyd gelöst. Neben den zwei gewählten Edukten gibt es viele weitere, kommerziell erhältliche Grundchemikalien mit verschiedenen Substituenten, um Reste am Ring C variieren zu können. Darüber hinaus wurden weitere Syntheserouten zu Carbazolen und „grünen“ Antioxidantien entwickelt (Abb. 74).

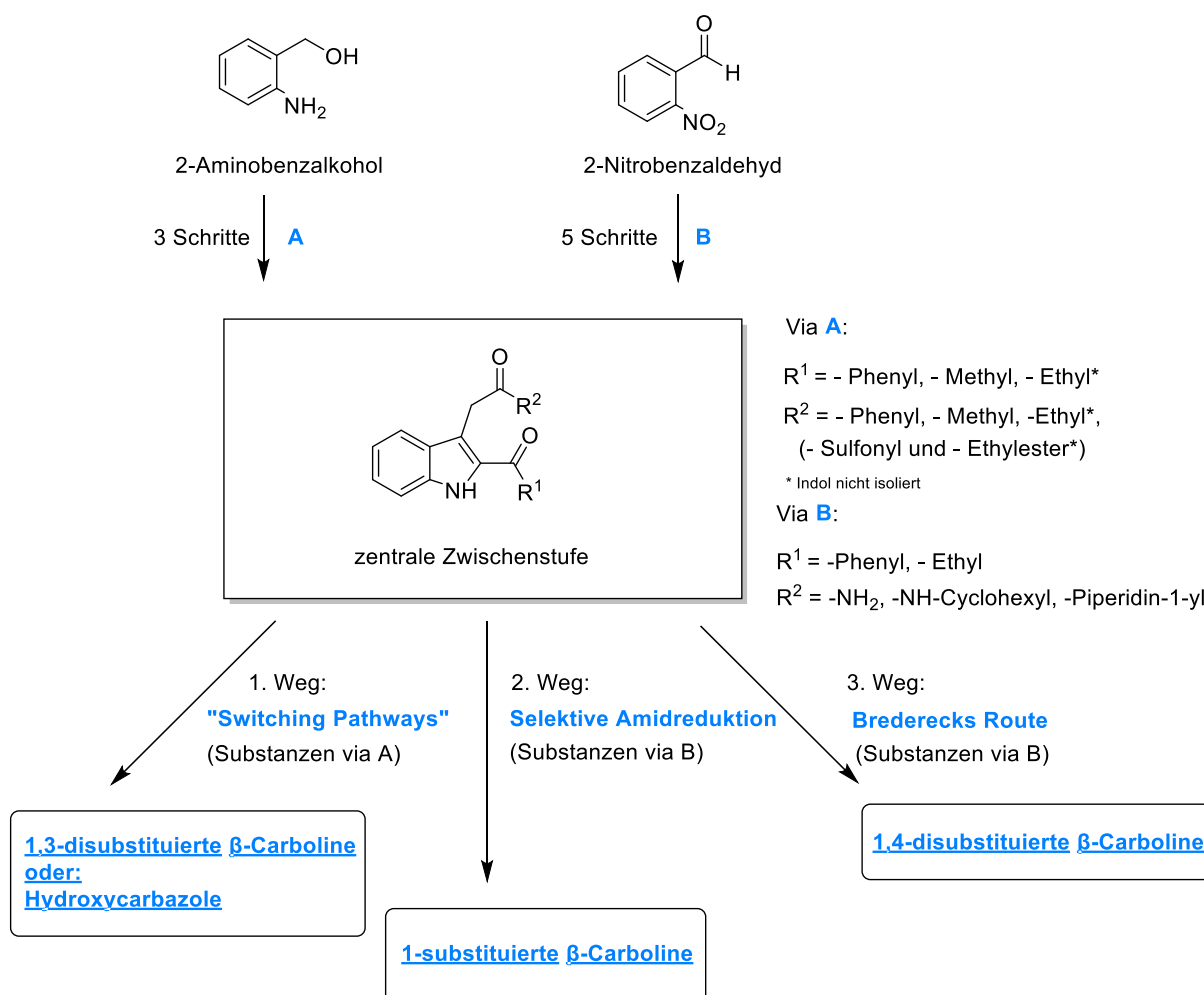


Abbildung 74: Übersicht der beschriebenen Reaktionswege

Syntheseroute zu 1,3-disubstituierten β -Carbolen oder Hydroxycarbazolen

In der ersten entwickelten Syntheseroute konnten 1,3-disubstituierte β -Carboline oder wahlweise Hydroxycarbazole, ausgehend von 2-Aminobenzalkohol, in lediglich 4 bzw. 5 Syntheseschritten hergestellt werden. Die ersten drei Syntheseschritte sind in Abbildung 72 dargestellt. Beginnend mit einem Eintopfverfahren wurde ausgehend von 2-Aminobenzalkohol Verbindung **1** in einer N-Sulfonylierung/Corey-Suggs-Oxidation dargestellt^[27].

Eine Claisen-Schmidt-Kondensation^[24] mit Aceton, 2-Butanon oder Acetophenon zu den entsprechenden α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen **2**, **3**, **4** folgte.

Diese konnten in einem dritten Syntheseschritt in Anlehnung an eine Vorschrift von Kim *et al.*^[22] unter basischen Bedingungen mit verschiedenen α -Halogenketonen zu Diketoindolen **5**, **6**, **7** umgesetzt werden (Abb. 75). Dabei handelt es sich um eine Aza-Alkylierung/Michael-Addition Tandem-Reaktion.

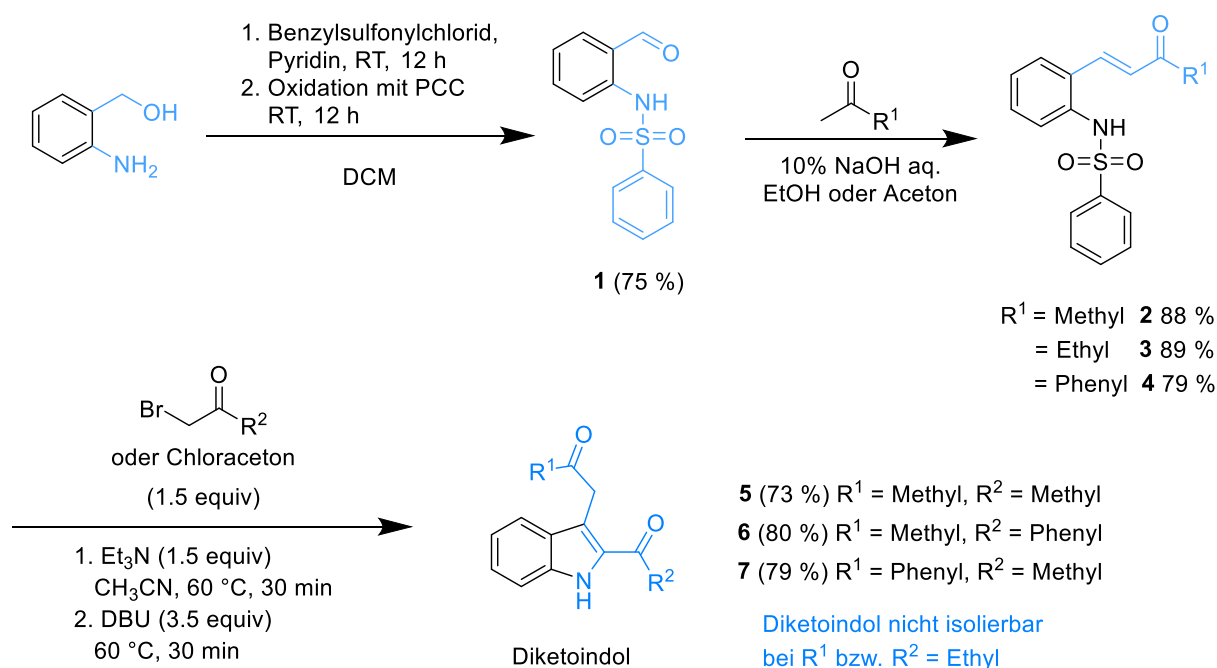


Abbildung 75: Die ersten drei Schritte der ersten Syntheseroute

Sofern das Diketoindol (Abb. 75) eine Ethyl-Gruppe als R^1 oder R^2 trug, konnte dieses nicht isoliert werden und wurde in einem Eintopfverfahren unter den vorherrschenden

basischen Bedingungen direkt zum entsprechenden Hydroxycarbazol umgesetzt. Bei der Anwesenheit von 20 Äquivalenten Ammoniumacetat hingegen wurde in einem Eintopfverfahren das 1,3-disubstituierte β -Carbolin gebildet (Abb 76).

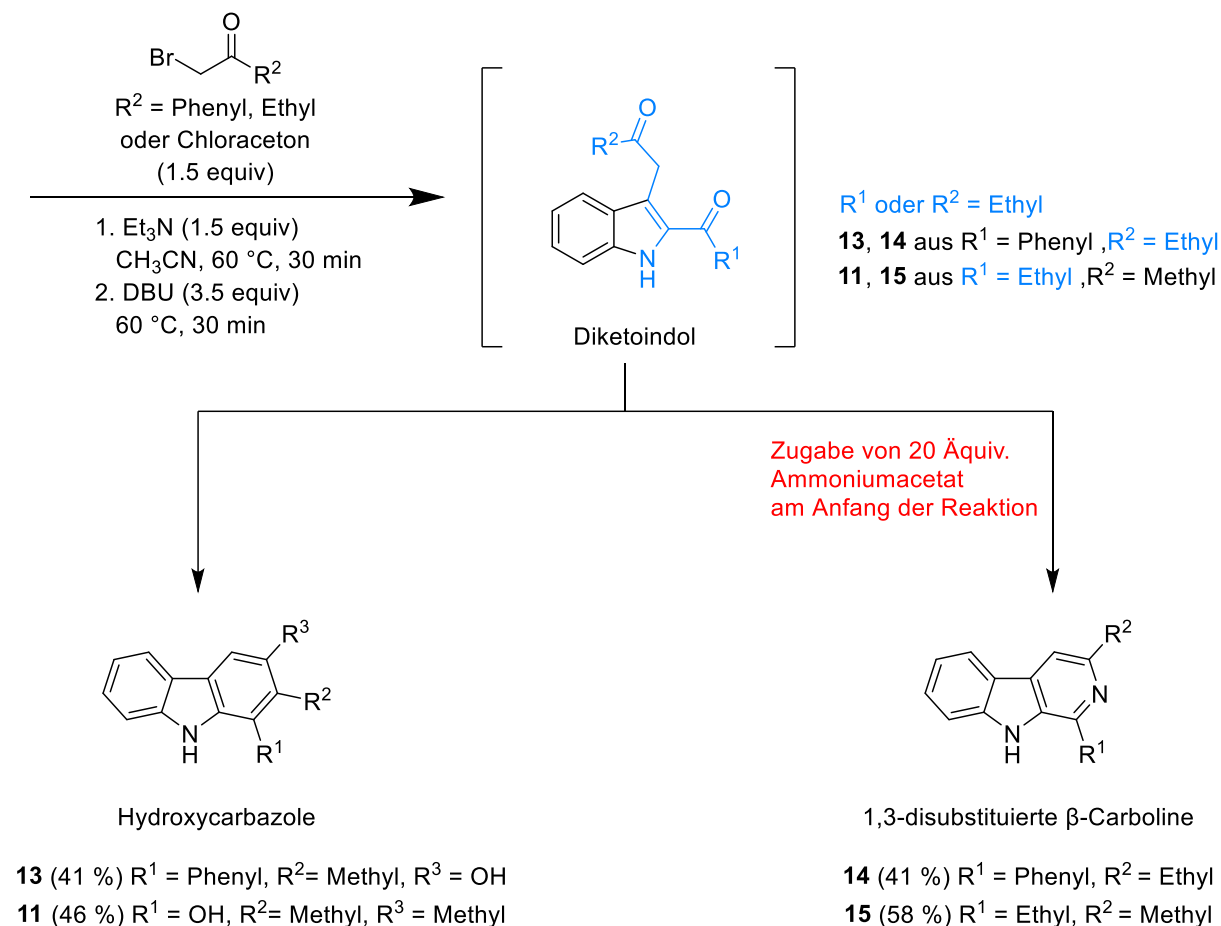


Abbildung 76: Eintopfverfahren wahlweise zu Hydroxycarbazolen oder 1,3-disubstituierten β -Carbolinen

Alle anderen Diketoindole, die sich in Reinform isolieren ließen, wurden in einer Folgereaktion entweder unter Behandlung mit Ammoniumacetat/Eisessig zu den 1,3-disubstituierten β -Carbolinen oder nach einer Vorschrift von Cuny *et al.*^[25] mit 10 N Natronlauge in Ethanol zu den entsprechenden Hydroxycarbazolen, umgesetzt (Abb. 77).

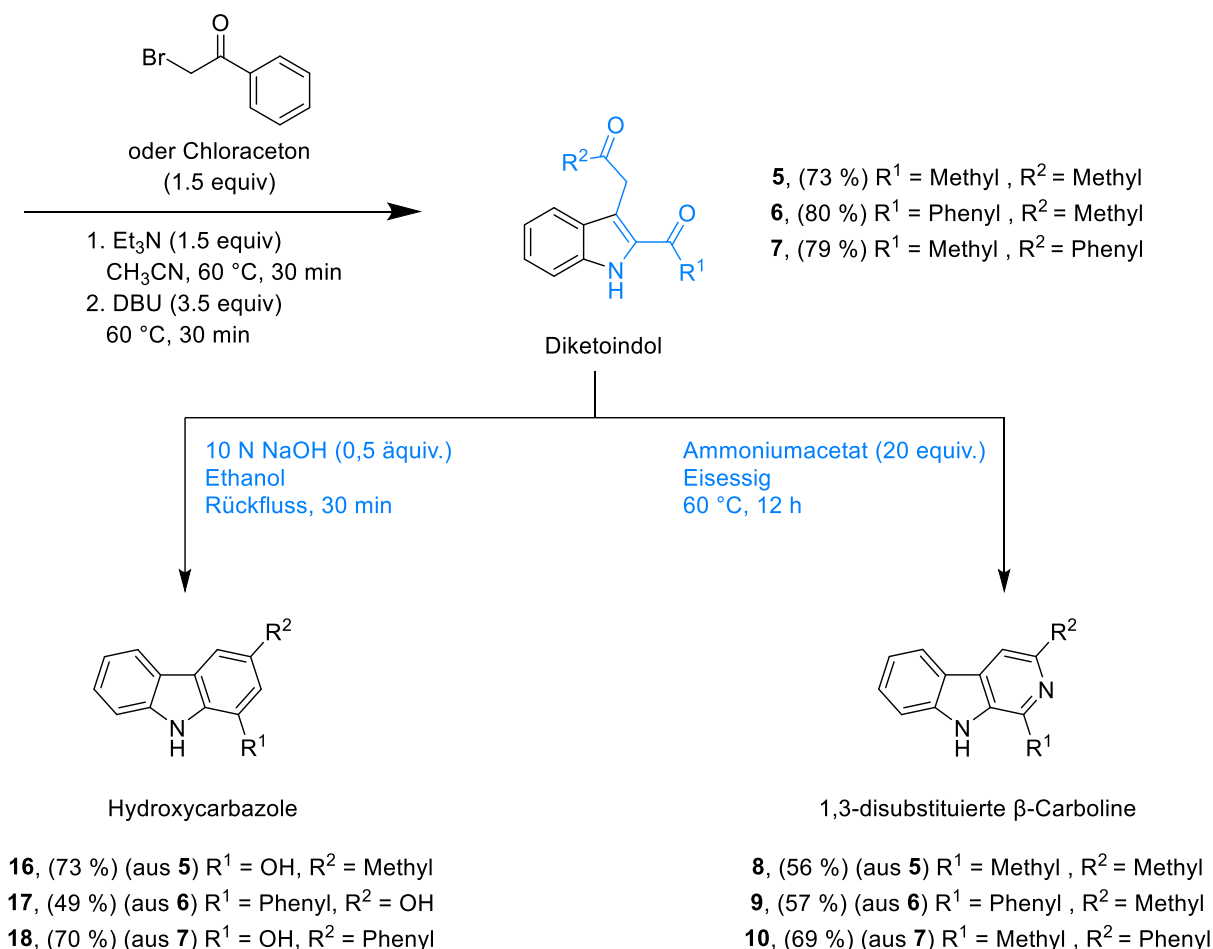
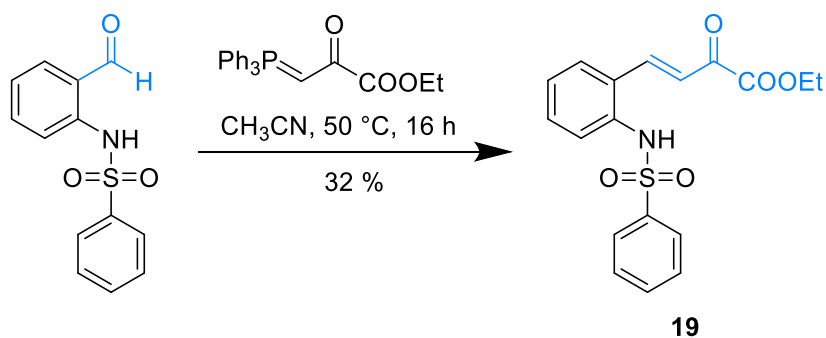


Abbildung 77: Umsetzung zu Hydroxycarbazolen oder 1,3-disubstituierten β-Carbolinen

Um zu zeigen, dass das dargestellte Eintopfverfahren zu 1,3-disubstituierten β-Carbolinen auch mit anderen funktionellen Gruppen als vinylogenen Ketonen, so z. B. einem Ester funktioniert, sollte eine Route zu einem 3-Alkoxycarbonyl-β-carbolin entwickelt werden. Jedoch ließ sich mit der bisher angewandten Claisen-Schmidt-Kondensation Verbindung **19** nicht darstellen. Um trotzdem von N-sulfonylierten Aminobenzaldehyden ausgehen zu können, wurde eine Wittig Reaktion mit dem kommerziell erhältlichen Ethyl-(triphenylphosphoranyliden)pyruvat erfolgreich durchgeführt (Abb. 78 A). Der so erhaltene vinyloge Ester **19** konnte dann direkt in einem wie oben beschriebenen Eintopfverfahren zum gewünschten 3-Alkoxycarbonyl-β-carbolin (**20**) umgesetzt werden.

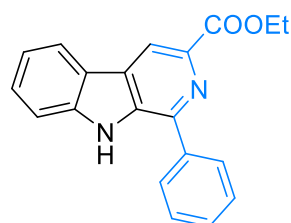
Der Versuch, die Verbindung **4** mit Ethylbrompyruvat zum stellungsisomeren 1-Alkoxycarbonyl-β-carbolin umzusetzen, schlug fehl (Abb. 78 B).

A



1. Bromacetophenon (1.5 equiv)
Et₃N (1.5 equiv), CH₃CN
2. DBU (3.5 equiv), 60 °C, 30 min
3. NH₄OAc (20 equiv), 60 °C, 12 h

Eintopfverfahren
63 % Ausbeute



B

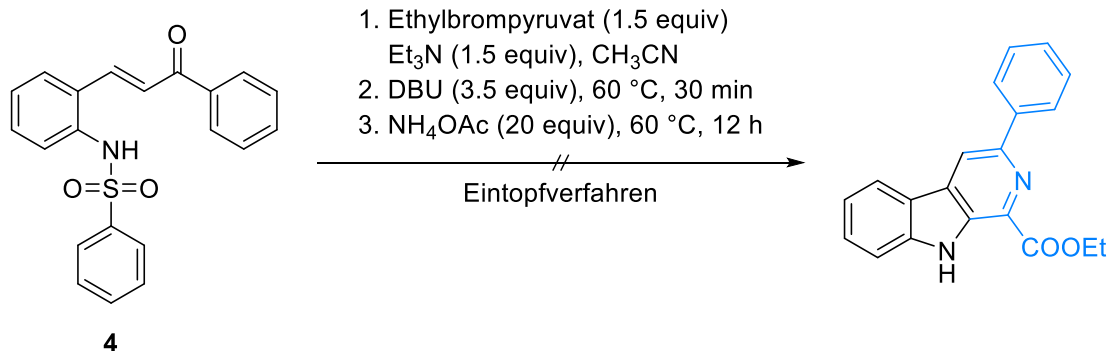


Abbildung 78: A: Wittig Reaktion und Eintopfverfahren zum 3-Alkoxycarbonyl-β-carboline **20**; B: Gescheiterter Versuch zur Herstellung des isomeren Esters

Basierend auf der Aza-Alkylierung/Michael-Addition Tandem-Reaktion (entwickelt von Kim *et al.*^[22]) wurde eine im Vergleich zu Duval *et al.*^[25] schnellere, divergente Tandem-Reaktion entweder zu hochsubstituierten 1- oder 3-Hydroxycarbazolen oder zu 1,3-disubstituierten β-Carbolinen in der ersten Syntheseroute entwickelt. Dabei wurde von dem leicht zugänglichen *ortho*-Arylsulfonylaminobenzaldehyd ausgegangen. Die Olefinierung der Benzaldehyde durch Aldolkondensation oder Wittig-Reaktion ergab

reaktive Enon-Zwischenprodukte, die die Kaskadenreaktionen entweder in zwei Schritten oder in einem Eintopfverfahren durchliefen.

Alle bisher zusammengefassten und durchgeführten Reaktionen wurden 2020 im Journal Tetrahedron Letters im Artikel „**A Short divergent approach to highly substituted carbazoles and β -cabolines via insitu-generated diketoiindoles**“ veröffentlicht^[36].

Syntheseroute zu 1-substituierten β -Carbolinen

Im Unterschied zu den oben beschriebenen Wegen, die zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen bzw. Carbazolen führen, sollten hier zunächst Intermediate mit 2-Acylindol-Struktur und einer Acetamid-Seitenkette in Position C-3 hergestellt werden; letztere sollte anschließend chemoselektiv in ein Acetaldehyd-Äquivalent umgewandelt werden, das dann unter Einbau von Ammoniak die Cyclisierung zu 1-substituierten β -Carbolinen ermöglichen sollte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

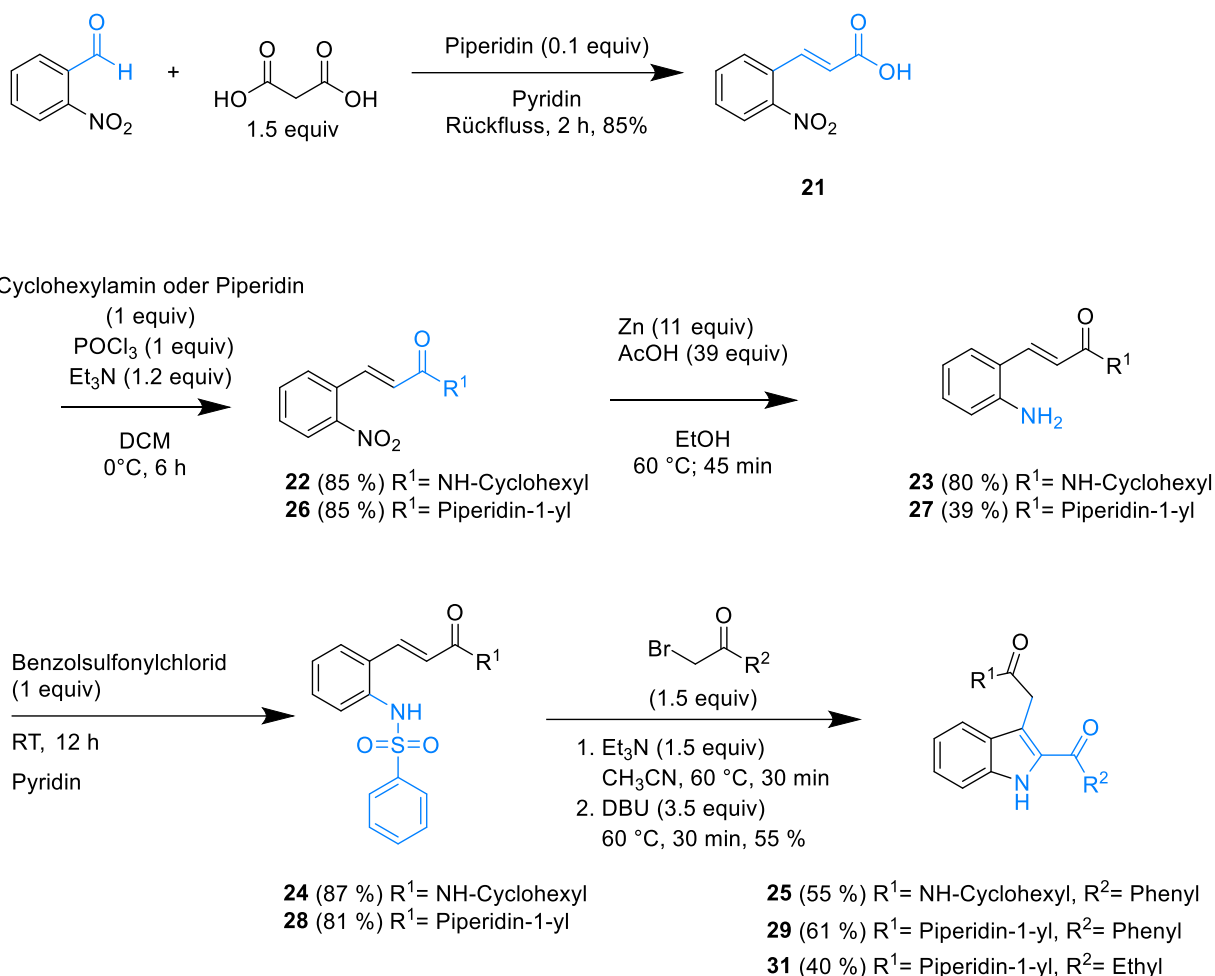


Abbildung 79: Die ersten fünf Schritte der zweiten Syntheseroute

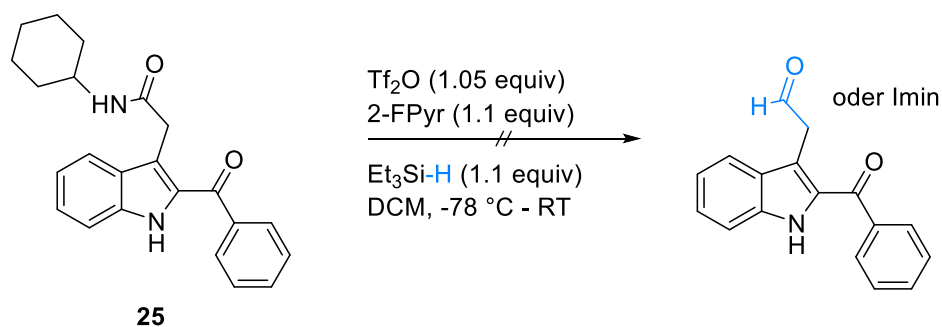
Zunächst wurde 2-Nitrozimtsäure (**21**) ausgehend von 2-Nitrobenzaldehyd und Malonsäure in einer Knoevenagel-Kondensation nach Doebner^[37] hergestellt. Anschließend wurden über das Carbonsäurechlorid die Amide **22** und **26** unter Verwendung von Cyclohexylamin oder Piperidin dargestellt. Deren Nitrogruppe wurde durch Reduktion mit Zinkstaub in Essigsäure zum primären aromatischen Amin reduziert (**23**, **27**) und anschließend mit Benzylsulfonylchlorid in die entsprechenden Verbindungen (**24**, **28**) mit einer Sulfonamid-Struktur überführt. In einem letzten Schritt wurde die gleiche Indolsynthese, die bereits in der ersten Syntheseroute beschrieben wurde, angewandt (**25**, **29**, **31**) (Abb. 79).

In einem nächsten entscheidenden Syntheseschritt musste die Acetamid-Seitenkette selektiv in Anwesenheit eines Ketons zum Aldehyd reduziert werden, um final einen Ringschluss zum entsprechenden β -Carbolin bewerkstelligen zu können. Versuche

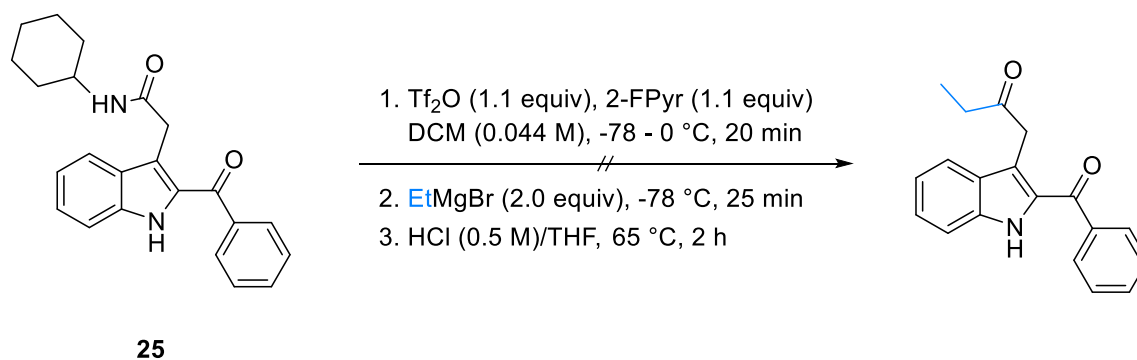
nach den vielversprechenden Vorschriften nach Charette *et al.*^[26], unter Verwendung von Triflourmethansulfonsäureanhydrid zur Aktivierung des Amides und anschließender Reduktion mit Triethylsilan schlugen dabei gänzlich fehl (Abb. 80 A). Auch Versuche einer „Grignard-Variante“ nach Charette *et al.*^[42] zu einem Keton zu gelangen, welches unter Einbau von Ammoniak ein 1,3-disubstituiertes β -Carbolin geliefert hätte, funktionierten nicht (Abb. 80 B).

Weitere Versuche, das vermutete Intermediat **29B** in einer Eintopfvariante mit einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung, der Negishi-Kupplung^[43] oder der Stille-Kupplung^[44] zu einem Enamin als Keton-Äquivalent umzusetzen, scheiterten ebenfalls (Abb. 80 C).

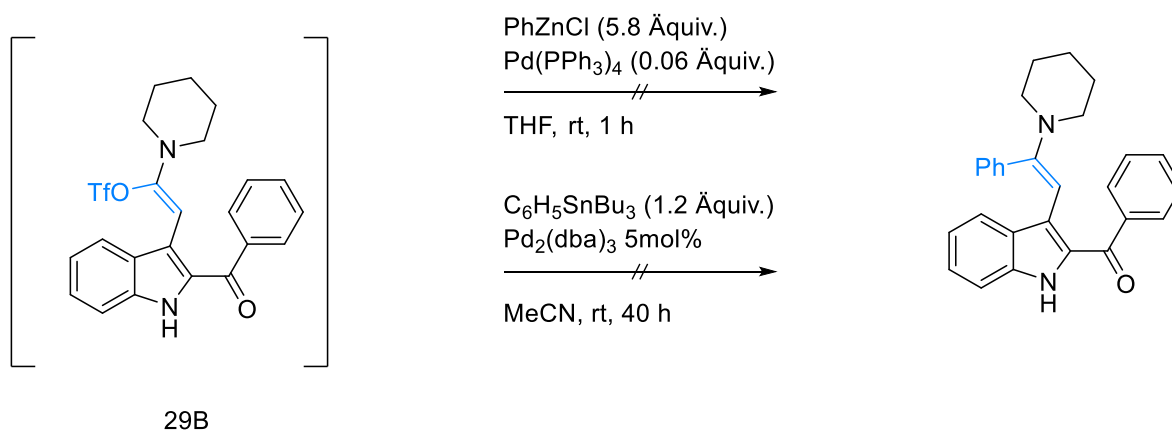
A:



B:



C:



Theoretischer anschließender
 Ringschluss
 mit Ammoniumacetat/Eisessig
 zum 1,3-disubstituierten β -Carboline

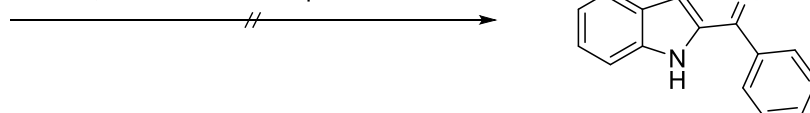


Abbildung 80: Gescheiterte Versuche zur selektiven Umsetzung der Amidgruppe zu einem Aldehyd oder Keton(äquivalent) als Vorstufen für β -Carboline

Zielführend war jedoch die Verwendung einer Vorschrift von Adolfsson *et al.*^[47], diese beschreibt die selektive Reduktion eines tertiären Amids in Anwesenheit eines Ketons. Durch die Verwendung dieser durch Molybdänhexacarbonyl katalysierten Hydrosilylierung konnten über eine Enamin-Zwischenstufe unter Einbau von Ammoniak 1-substituierte β -Carboline (Verbindungen **30**, **32**) ausgehend von den Indolen **29** und **31** (vgl. Abb 79), dargestellt werden (Abb. 81).

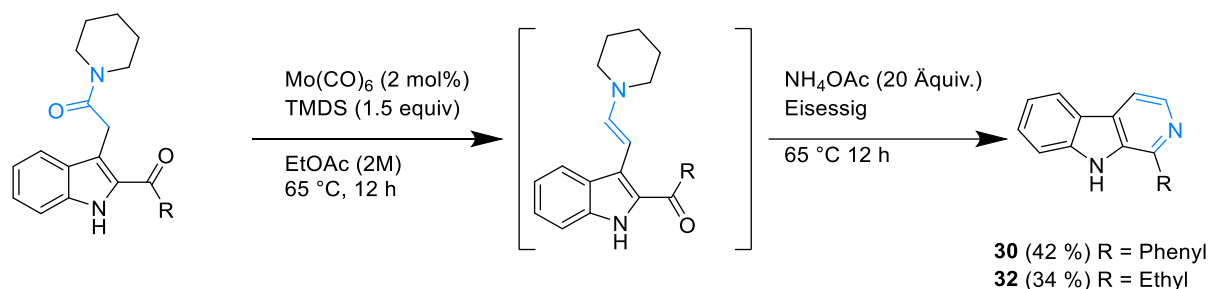


Abbildung 81: Erfolgreiche selektive Amidreduktion und Weiterreaktion zu β -Carbolinen

Viele einfachere Syntheserouten zu 1-substituierten β -Carbolinen, meist ausgehend von Tryptamin- bzw. Tryptophan-Analoga, sind in der Literatur bereits beschrieben. Jedoch lassen sich Variationen an Ring C des resultierenden β -Carbolins nur sehr aufwendig darstellen, da die benötigten Edukte (Tryptamin- bzw. Tryptophan-Derivate) mit Substituenten am Benzenring nur schwer zugänglich sind. Eine aufwändige Synthese ist Voraussetzung. Im Gegensatz dazu lassen sich die entsprechenden ringsubstituierten Nitrobenzaldehyde für meine Route kostengünstig bei einer großen Auswahl an verschiedenen Substituenten erwerben. Variationen an Ring C der 1-substituierten β -Carboline sind somit mit dieser neuen Route deutlich schneller und kostengünstiger realisierbar.

Syntheseroute zu 1,4-disubstituierten β -Carbolinen

In einer letzten Variante, bei der ebenfalls die schon beschriebene Syntheseroute zu 3-substituierten 2-Acylindolen verwendet wurde, konnte ein eleganter Zugang zu 1,4-disubstituierten β -Carbolinen entwickelt werden. Hierbei wurde die CH-acide Methylengruppe der Reste an C-3 (exemplarisch entwickelt mit der Verbindung **29**) mit

Brederecks Reagenz zu einem Enamin umgesetzt. Einbau von Ammoniak (ähnlich der in Abb. 78 beschriebenen Cylisierung) führt zum 1,4-disubstituierten β -Carbolin. Der Kohlenstoff C-3 des Produktes stammt hierbei aus dem verwendeten Brederecks Reagenz (Abb. 82).

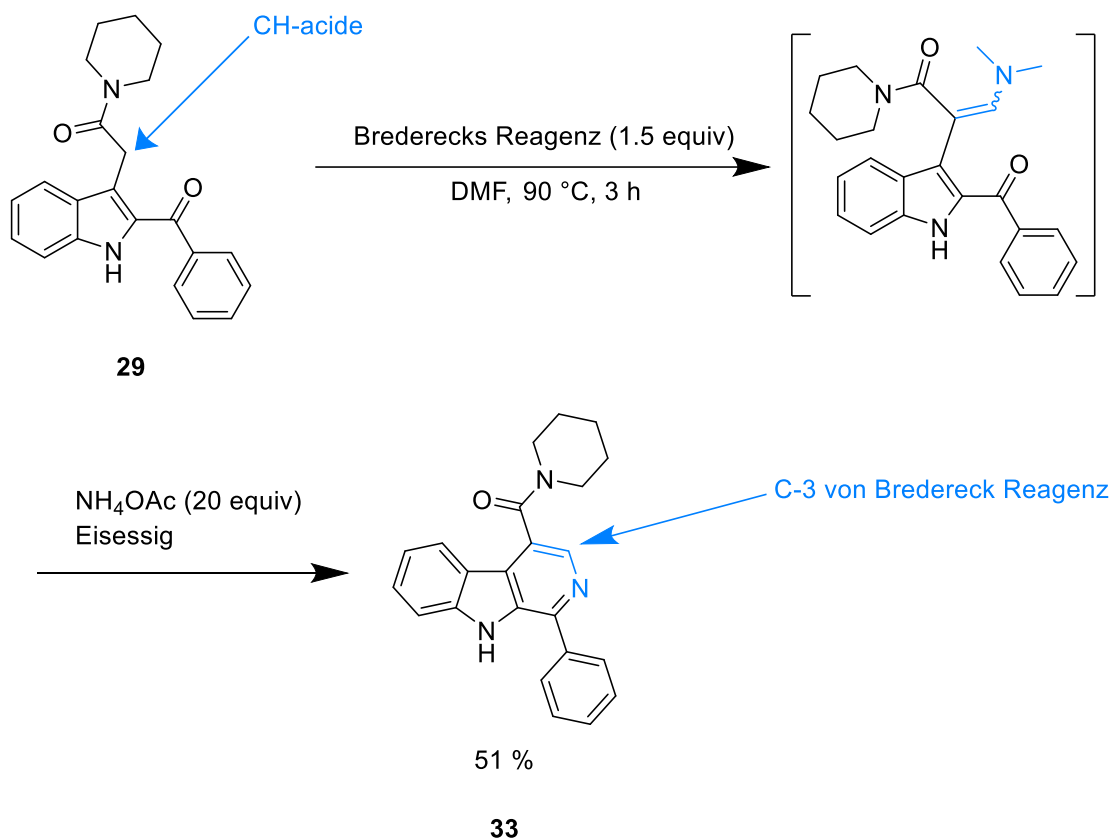


Abbildung 82: Syntheseroute zum 1,4-disubstituierten β -Carbolin 33

Basierend auf dieser Syntheseroute konnte David Leix im Rahmen seiner von mir betreuten Bachelorarbeit in analoger Weise aus dem primären Indolylacetamid **38** das β -Carbolin **39** herstellen. Über mehrere anschließende Syntheseschritte könnte man dieses zum Naturstoff Crenatin umsetzen (Abb. 83).

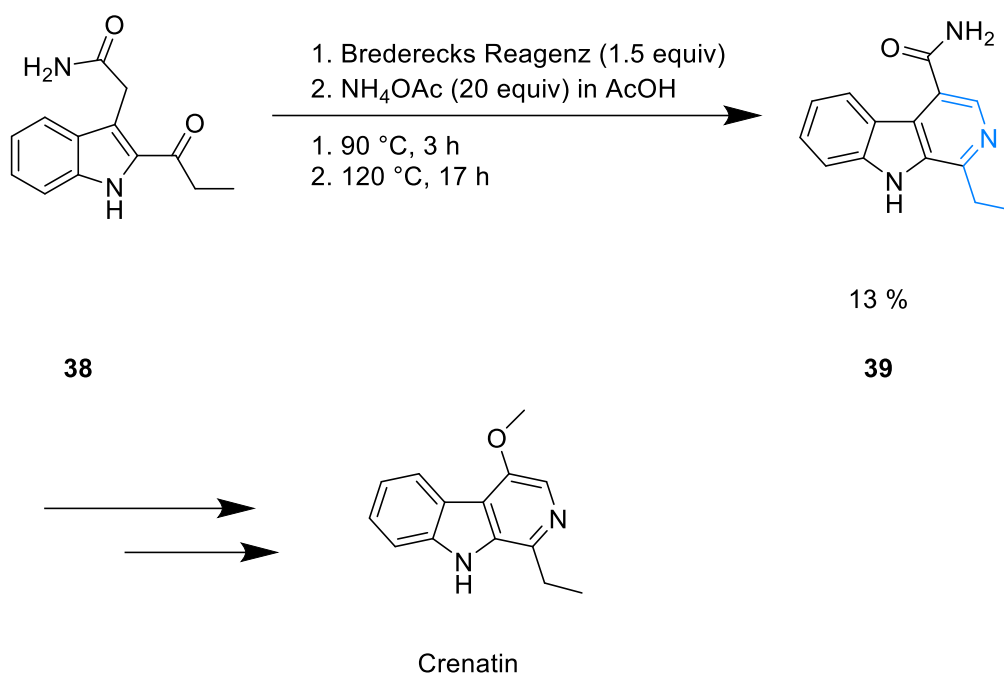


Abbildung 83: Synthesen aus der Bachelorarbeit von David Leix

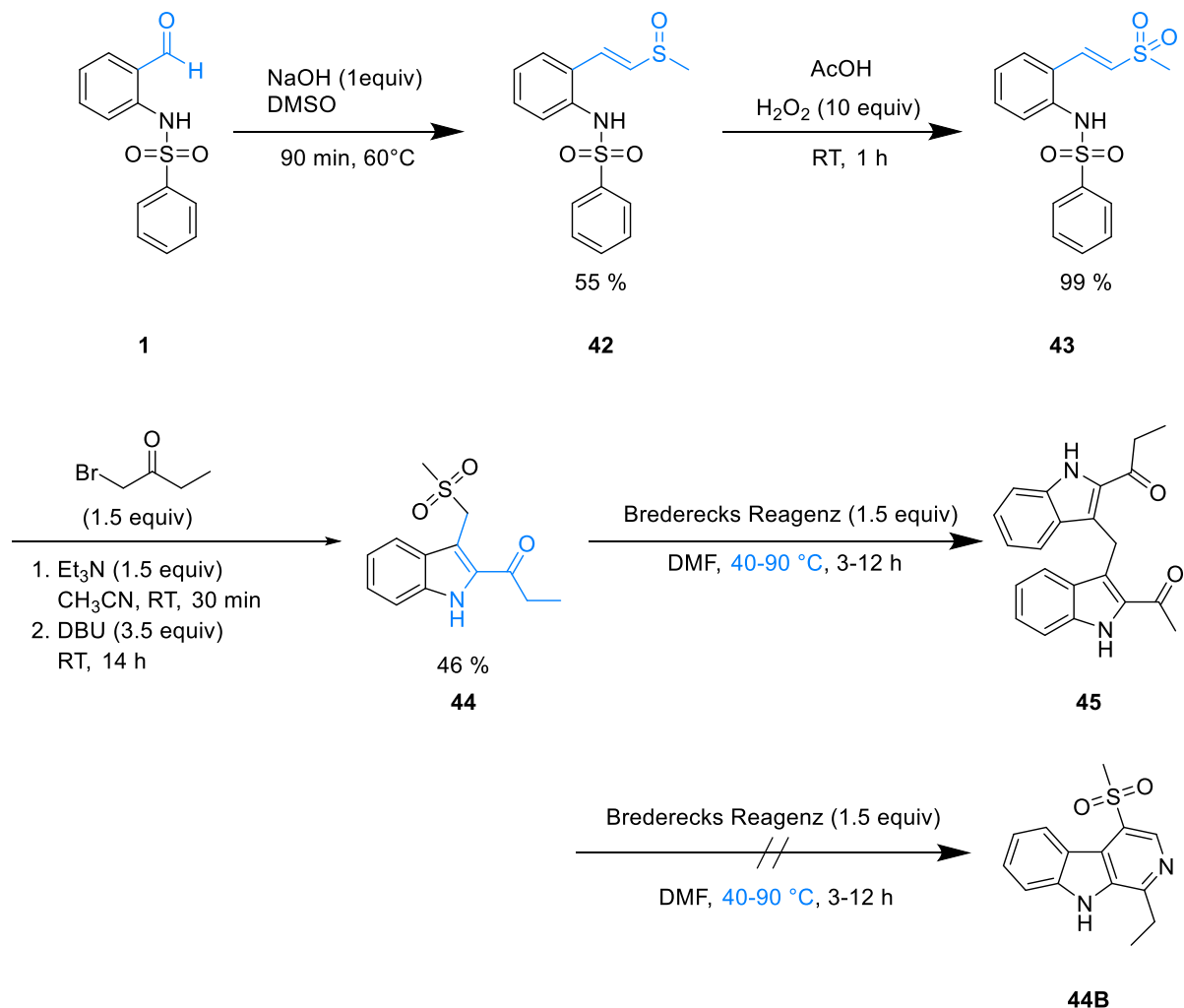
Neben zwei Molekülen (**39**, **33**) mit jeweils einem Amid als elektronenziehende Gruppe in der Position 4 wurde versucht, in analoger Weise eine Sulfongruppe und eine Nitrogruppe in Position 4 des Endproduktes einzuführen. Dabei wurde jeweils von Verbindung **1** ausgegangen.

Zunächst wurde Verbindung **42** mit einer vinylogenen Sulfoxidgruppe mit Hilfe von Natronlauge und DMSO dargestellt und in einem zweiten Schritt diese mit Wasserstoffperoxid zum vinylogenen Sulfon **43** oxidiert. Das entsprechende Indol **44** ließ sich ebenfalls nach der etablierten Eintopfmethod unter Verwendung von 2-Brombutanon herstellen. Im Unterschied zur originalen Vorschrift brachte die Umsetzung auf Raumtemperatur mit einer längeren Reaktionszeit von 14 Stunden den gewünschten Erfolg. Die „Sulfon-Syntheseroute“ scheiterte jedoch an einer unerwarteten elektrophilen aromatischen *ipso*-Substitution während des letzten Syntheseschrittes. Statt des gewünschten Produktes **44B** wurde Verbindung **45** erhalten (Abb. 84).

Der Versuch, ein 1,4-disubstituiertes β -Carbolin mit einer Nitrogruppe an C-4 darzustellen, scheiterte. Es konnte im ersten Schritt erfolgreich eine Henry-Reaktion

zum Nitroalken **46** durchgeführt werden, jedoch ließ sich das entsprechende 2,3-disubstituierte Indol im nachfolgenden Syntheseschritt nicht darstellen (Abb. 84).

Sulfongruppe:



Nitrogruppe:

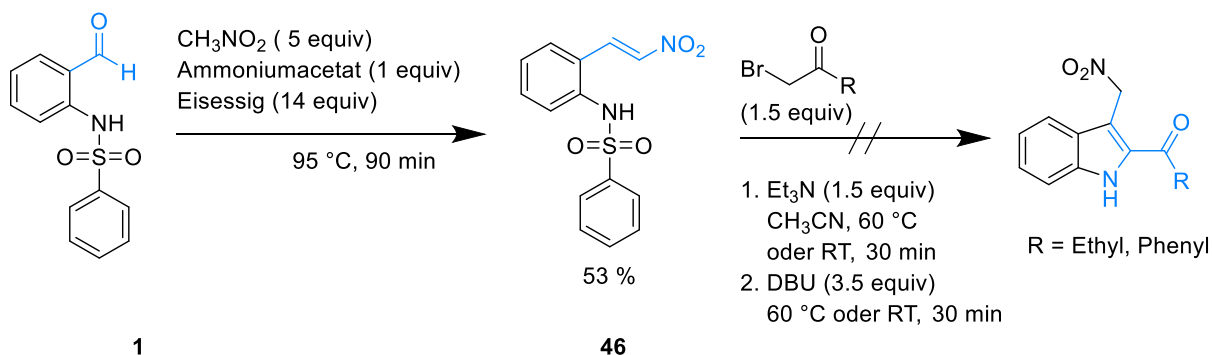


Abbildung 84: Fehlgeschlagene Versuche zur Synthese von 1-substituierten β -Cabolinen mit Sulfon- bzw. Nitrogruppe an C-4

An der von mir entwickelten „Brederecks Route“ wurden daraufhin in dieser Arbeit keine weiteren Optimierungen durchgeführt. Allerdings dient sie bereits für meine Kolleginnen K. Thees und A. Welsch als Grundlage für weitere Forschungen und Optimierungen im Rahmen ihrer eigenen Projekte.

Syntheseroute zu „grünen Antioxidantien“

Nach der Anfrage von Dr. Dirk Woortmann, der am Werner Siemens-Lehrstuhl für Synthetische Biotechnologie (WSSB) unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Thomas Brück promovierte, wurden von mir zwei Substanzen (**49**, **50**) im Grammmaßstab synthetisiert, um seine Forschung an potenziellen Antioxidantien biologischen Ursprungs, sogenannten „green antioxidants“, zur Stabilisierung von Flugbenzin voranzutreiben.

Diese zwei von mir hergestellten Substanzen (**49**, **50**) sind Teilstücke von natürlich vorkommenden aromatischen Carotinoiden^[20]. In „proof of concept“-Versuchen wurde anhand dieser Spaltprodukte, welche später aus natürlichen Quellen gewonnen werden sollen, untersucht, ob eine Eignung für die Verwendung als „grüne Antioxidantien“ im Kerosin vorhanden ist.

Ausgehend von käuflich erworbenen Benzaldehyden wurde eine Claisen-Schmidt-Kondensation (diese wurde in dieser Arbeit bereits mehrfach beschrieben), gefolgt von einer O-Demethylierung mit Hilfe von Bortribromid in DCM durchgeführt (Abb 85).

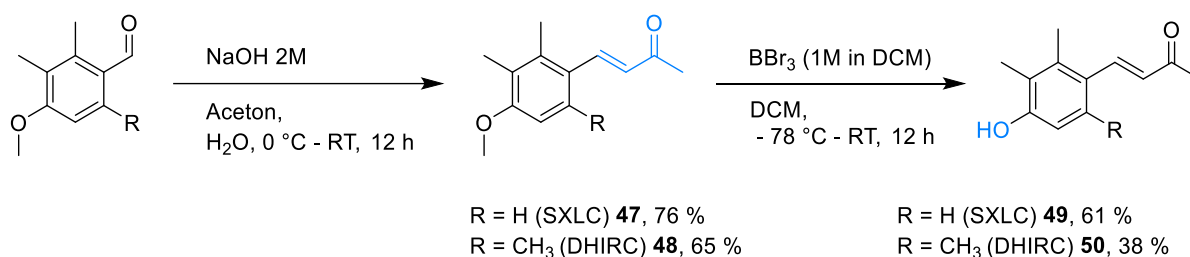


Abbildung 85: Syntheseroute zu „grünen Antioxidantien“

Die im Grammmaßstab synthetisierten Verbindungen (**49** und **50**) wurden an meinen Kooperationspartner für weitere Testungen übergeben. Alle daraufhin durchgeführten

Tests werden in der daraus resultierenden Veröffentlichung „Greener aromatic antioxidants for aviation and beyond“^[20] im Journal Sustainable Energy & Fuels (2020) sehr genau beschrieben.

Die Aufgabe meiner Dissertation, die Entwicklung innovativer Syntheserouten zu 1,4- bzw. 1,3-disubstituierten und 1-substituierten β -Carbolinen, wurde erfolgreich bewältigt. Ausgehend von den Grundchemikalien 2-Aminobenzalkohol bzw. 2-Nitrobenzaldehyd unter Aufbau des Indolkörpers in einer Aza-Alkylierung/Michael-Addition Tandem-Reaktion wurde dies in meiner Arbeit gelöst. Mit einer Syntheseroute zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen konnte ein elegantes und schnelleres (vgl. Lit.^[25]) Eintopfverfahren wahlweise zu 1,3-disubstituierten β -Carbolinen oder Hydroxycarbazolen veröffentlicht werden.

Die entwickelten Syntheserouten zu 1-substituierten β -Carbolinen bzw. 1,4-disubstituierten β -Carbolinen sollen gemeinsam mit weiterführenden Ergebnissen meiner Arbeitskollegen zeitnah veröffentlicht werden.

Darüber hinaus wurde eine Syntheseroute zu „grünen“ Antioxidantien entwickelt und erfolgreich veröffentlicht.

6. Experimenteller Teil

6.1 Geräte und Parameter

Ausbeute

Die beschriebenen Ausbeuten beziehen sich jeweils auf die durch geeignete Methoden gereinigte Substanz.

Dünnschichtchromatographie

Verwendet wurden DC Fertigfolien Polygram® SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel (Düren, Germany, Schichtdicke 0.2 mm, Format 40 x 80 mm). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm sowie 366 nm.

Flash-Säulen-Chromatographie (FCC)

Die Rohprodukte wurden mit Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm, der Firma Merck aufgereinigt. Bei den angegebenen Mischverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.

Sofern der Gradient in Prozent angegeben ist, erfolgte die Flash-Säulen-Chromatographie mithilfe eines Flash-Chromatographie-Systems von der Firma Büchi mit einem C-620 Controller in Kombination mit einem C-660 Fraktionssammler und einem C-630 UV-Detektor.

HPLC-Reinheit

Die jeweilige HPLC-Reinheit wurde mit einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) und einer Agilent Poroshell 120 EC -C18 2,7µm 3,0x100mm Säule oder einer Synergi 4u Hydro RP 80A Säule bei den Wellenlängen $\lambda = 210 \text{ nm}$ und $\lambda = 254 \text{ nm}$ bestimmt. Das Injektionsvolumen

betrug 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL, die Temperatur 50 °C. Die Lösung der Probe erfolgte im jeweils angegebenen Lösungsmittel. Für die analytische HPLC wurden Lösungsmittel in „HPLC grade“ und bidestilliertes Wasser verwendet. Die Flussrate betrug jeweils 1.0 mL/min sofern keine andere Anmerkung erfolgte. Die HPLC-Reinheit wurde von Anna Niedrig gemessen.

Methode 1:

Säule: Agilent Poroshell 120 EC -C18 2,7µm 3,0x100mm

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 40/59,9 + 0,1 THF

Lösungsmittel: Methanol

Methode 2:

Säule: Synergi 4u Hydro RP 80A

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser/THF 50/49,9/0,1

Lösungsmittel: Methanol

Methode 3:

Säule: Agilent Poroshell 120 EC -C18 2,7µm 3,0x100mm

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser 80/20

Flussrate: 0,5 mL/min

Lösungsmittel: Ethanol

Methode 4:

Säule: Agilent Poroshell 120 EC -C18 2,7µm 3,0x100mm

Mobile Phase: Acetonitril/Wasser/Ameisensäure 50/49.9/0.1

Lösungsmittel: Methanol

IR-Spektren

IR-Spektren wurden als KBr-Presslinge mit einem IR-Spektrometer Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 (Firma PerkinElmer, Waltham, USA) oder Jasco FT/IR-4100 (Jasco Deutschland GmbH) vermessen.

Massenspektren

Die Massenspektren wurden entweder durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) bestimmt. Für EI-Spektren wurden folgende Spektrometer eingesetzt: Jeol JMS-GCmate II (Firma Jeol, Peabody, USA), Jeol MStation Sektorfeld Massenspektrometer (Firma Jeol, Peabody, USA), Finnigan MAT 95 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). ESI Messungen wurden an einem Thermo Finnigan LTQ FT (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) durchgeführt.

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Melting Point B-540 Gerät (Firma Büchi, Flawil, Schweiz) bestimmt und sind in Grad Celsius [°C] angegeben. Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Jeol J NMR GX 400 (400 MHz) (Firma Jeol, Peabody, USA), Jeol J NMR GX 500 (500 MHz) (Firma Jeol, Peabody, USA) oder Avance III HD 400 MHz Bruker BioSpin (Firma Bruker, Billerica, USA) und Avance III HD 500 MHz Bruker BioSpin (Firma Bruker, Billerica, USA) aufgenommen. Die in parts per million [ppm] angegebenen chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf die δ -Skala, bezogen auf den internen Standard Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) oder auf den Peak des jeweils verwendeten Lösungsmittels als interner Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] angegeben. Sofern nicht anders vermerkt, wurden die Messungen bei Raumtemperatur durchgeführt. Die

verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind jeweils dokumentiert. Sollten keine Zuordnungen der NMR-Signale zu den jeweiligen Atomen zu sehen sein, konnten diese nicht eindeutig zugewiesen werden.

Software

Zur Darstellung von Strukturformeln und Reaktionen wurde ChemDraw 17.0 (Firma CambridgeSoft, Cambridge, UK) verwendet. Darstellung und Auswertung von NMR-Spektren erfolgten mit MestReNova 12.0.4-22023 (Firma Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien). Texte und Tabellen wurden mit Microsoft Office 2013 (Firma Microsoft, Redmond, USA) erstellt.

Trocknen von Lösungsmitteln

Alle Lösungsmittel wurden, sofern notwendig, nach der Vorschrift „Arbeitsmethoden in der Organischen Chemie“ von Hünig *et al.* 2013 (3. überarbeitete Auflage, herausgegeben von Joachim Podlech, Lehmanns Media) getrocknet. Glasgeräte wurden zum Trocknen in einem Heißluftstrom von 600 °C gegläut.

6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

Synthesevorschrift 1:

Claisen-Schmidt-Kondensation von *N*-(2-Formylphenyl)benzolsulfonamid (1) mit Methylketonen (Aceton, Butanon, Acetophenon).

Das Reaktionsgemisch aus dem jeweiligen Methylketon (11.5 mmol, 3.00 Äq.), *N*-(2-Formylphenyl)benzolsulfonamid (3.83 mmol, 1.00 Äq.) und 10 % wässriger Natriumhydroxid Lösung (2.1 mL, 5.3 mmol, 1.4 Äq.) in 20 mL absolutem Ethanol wird bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Ggf. gebildete Feststoffe werden danach abfiltriert und verworfen, die Reaktionslösung wurde vorsichtig mit Essigsäure bis zu einem pH-Wert von 5 angesäuert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (20 mL) aufgenommen und mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen (20 mL). Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und erneutem Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wird durch Aufarbeitung mittels FSC (Flash- Säulenchromatographie) das jeweilige Produkt erhalten.

Synthesevorschrift 2:

Synthese von Diketoidolen (**5**, **6**, **7**, **29**, **31**)

Zu einer Lösung des Sulfonamids (5.50 mmol, 1.00 Äq.) in Acetonitril (30 mL) wird bei Raumtemperatur das α -Halogenketon (8.25 mmol, 1.50 Äq.) und Triethylamin (835 mg, 8.25 mmol, 1.50 Äq.) gegeben. Die Lösung wird 30 Minuten bei 60 °C gerührt, anschließend erfolgt die Zugabe von DBU (2.94 g, 19.3 mmol, 3.50 Äq.). Der Ansatz wird weitere 30 Minuten bei 60 °C gerührt. Gesättigte Natriumhydrogencarbonat Lösung (20 mL) wird hinzugefügt und mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch FSC gereinigt.

Synthesevorschrift 3:

Synthese von Hydroxycarbazolen (**11, 13, 16, 17, 18**)

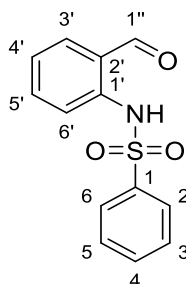
Zu einem Gemisch aus Diketoindol (0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Ethanol (5 mL) wird unter Stickstoff-Atmosphäre 10M wässrige Natriumhydroxid Lösung (25 µL, 0.25 mmol, 0.50 Äq.) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen 10 mL Ethylacetat hinzugefügt, sowie mit 1M Salzsäure gewaschen (3 x 5 mL). Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch FSC gereinigt.

Synthesevorschrift 4:

Synthese von β -Carbolinen (**8, 9, 10, 14, 15, 30, 32**)

Eine Lösung aus dem Diketoindol (0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Ammoniumacetat (**770 mg, 10.0 mmol, 20.0 Äq.**) in Eisessig (1.5 mL) wird in einem geschlossenen Reaktionskolben in 12 Stunden unter Rühren auf 60 °C erhitzt. Anschließend wird vorsichtig gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat Lösung hinzugefügt, bis die Gasentwicklung endet. Die resultierende Mischung wird mit Ethylacetat (3 x 5 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch FSC gereinigt.

6.3 Substanzen

N-(2-Formylphenyl)benzolsulfonamid (1)

$C_{13}H_{11}NO_3S$, $M = 261.30 \text{ g/mol}$

Ein getrockneter, mit Stickstoff gespülter Schlenk-Kolben wird mit einer Lösung von 2.46 g (20.0 mmol) 2-Aminobenzylalkohol in 100 ml trockenem Dichlormethan unter N_2 -Atmosphäre beladen. Anschließend werden 3.89 g (22.0 mmol, 1.10 Äq.) Phenylsulfonylchlorid sowie 0.10 mL Pyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, der Rückstand in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 5.17 g (24.0 mmol, 1.20 Äq.) Pyridiniumchlorochromat versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 3.90 g (14.9 mmol, 75 %)

gräulicher Feststoff

Schmelzbereich: 116-120 °C

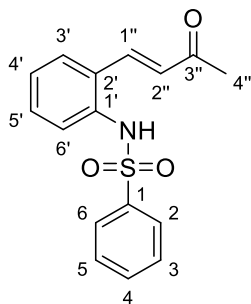
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.60 (s, 1H, NH), 10.00 (s, 1H, CHO), 7.81 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, 3'-H), 7.76 – 7.69 (m, 2H, 2-H, 6-H), 7.69 – 7.62 (m, 1H, 4-H), 7.62 – 7.53 (m, 3H, 3-H, 5-H, 5'-H), 7.34 (dd, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, 4'-H), 7.16 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H, 6'-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 192.6 (CHO), 138.6 (C-1'), 138.5 (C-1), 135.2 (C-5'), 133.5 (C-4), 131.3 (C-3'), 129.5 (C-3, C-5), 127.8 (C-2'), 126.8 (C-2, C-6), 125.6 (C-4'), 123.0 (C-6')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3140, 2842, 2759, 1982, 1902, 1819, 1668, 1603, 1582, 1494, 1343, 1291

HRMS (ESI): $m/z = 260.0388 [M-H]^-$, berechnet für $C_{13}H_{10}NO_3S^-$: 260.0381

HPLC-Reinheit (Methode 1): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-N-(2-(3-Oxobut-1-en-1-yl)phenyl)benzolsulfonamid (2)

$C_{16}H_{15}NO_3S$, $M = 301.36 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **2** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von *N*-(2-Formylphenyl)benzolsulfonamid (**1**) (1.00 g, 3.83 mmol) in Aceton (20 mL) als Reaktionspartner und Lösungsmittel. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 1.02 g (3.37 mmol, 88 %)

gelber Feststoff

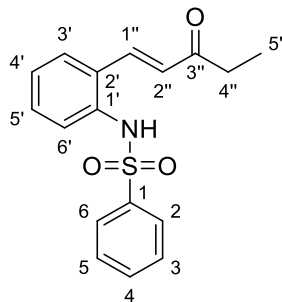
Schmelzpunkt: 176 °C (ref.^[71] 182-184 °C)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.10 (s, 1H, NH), 7.73 (dd, $J = 7.9, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 7.66 – 7.46 (m, 6H, 1''-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 7.39 (dd, $J = 7.7, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.29 (dd, $J = 7.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7.13 (dd, $J = 8.0, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 6.49 (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 2.2 (s, 3H, 4''-H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 197.9 (C-3''), 139.4 (C-1'), 138.5 (C-1''), 135.4 (C-1), 132.9 (C-4'), 131.0 (C-2), 130.9 (C-5), 129.3 (C-3', C-5'), 128.3 (C-2''), 128.2 (C-6), 127.3 (C-4), 126.9 (C-3), 126.6 (C-2', C-6'), 26.9 (C-4'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3173, 1639, 1481, 1447, 1416, 1367, 1329, 1266, 1159, 1090, 986, 915, 759, 733, 688, 590, 569, 554

HRMS (ESI): $m/z = 300.0699$ [$M-H$] $^-$, berechnet für $C_{16}H_{15}NO_3S^-$: 300.0695

(E)-N-(2-(3-Oxopent-1-en-1-yl)phenyl)benzolsulfonamid (3)

$C_{17}H_{17}NO_3S$, $M = 315.39 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **3** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von *N*-(2-Formylphenyl)benzolsulfonamid (**1**) (1.00 g, 3.83 mmol) und Butanon (0.83 g, 11.5 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 1.08 g (3.41 mmol, 89 %)

gelbgrüner Feststoff

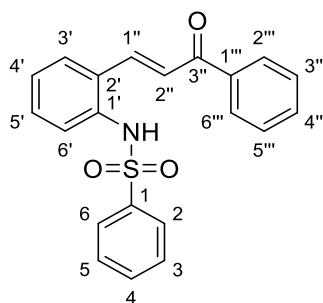
Schmelzpunkt: 135 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.08 (s, 1H, NH), 7.74 (dd, $J = 7.8, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 7.63 – 7.56 (m, 4H, 1''-H, 2-H, 6-H, 4-H), 7.54 – 7.48 (m, 2H, 3-H, 5-H), 7.36 (dd, $J = 7.6, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.28 (dd, $J = 7.7, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7.07 (dd, $J = 7.9, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 6.57 (d, $J = 16.3 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 2.56 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H, 4''-H), 1.01 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H, 5'-H')

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 200.71 (C-3''), 139.9 (C-1), 137.7 (C-1''), 135.9 (C-1'), 133.3 (C-4), 131.8 (C-2'), 131.2 (C-5'), 129.7 (C-5, C-3), 128.6 (C-6'), 127.7 (C-2'', C-4'), 127.7 (C-3'), 127.1 (C-2, C-6), 33.0 (C-4''), 8.5 (C-5'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3140, 1676, 1595, 1567, 1482, 1450, 1422, 1342, 1168, 1089, 1023, 982, 916, 760, 720, 688, 590, 539

HRMS (ESI): $m/z = 314.0856$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{17}H_{17}NO_3S^-$: 314.0851

(E)-N-(2-(3-Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)phenyl)benzolsulfonamid (4)

$C_{21}H_{17}NO_3S$, $M = 363.09$ g/mol

Die Darstellung von **4** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 1 unter Verwendung von *N*-(2-Formylphenyl)benzolsulfonamid (**1**) (1.00 g, 3.83 mmol) und Acetophenon (2.29 g, 11.5 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 1.00 g (3.41 mmol, 79 %)

gelbe Kristalle

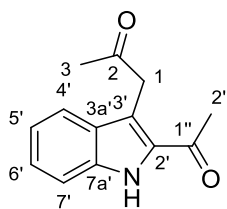
Schmelzpunkt: 130 °C (ref.^[71] 127-129 °C)

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.21 (s, 1H, NH), 8.13 – 8.08 (m, 2H, 2'''-H, 6''-H'), 8.05 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.92 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 1''-H), 7.70 – 7.45 (m, 9H, 2-H, 2''-H, 3-H, 3''-H, 4-H, 4'''-H, 5-H, 5'''-H, 6-H), 7.38 – 7.28 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 6.94 (dd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 1H, 3'-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 189.2 (C-3'), 139.7, 139.6 (C-1), 137.6 (C-1'''), 135.8 (C-1'), 133.1, 132.8, 132.0 (C-2'), 130.9 (C-5'), 129.1 (C-6'), 128.8 (C-1''), 128.5 (C-3'), 127.8 (C-4'), 127.6, 127.2, 126.7, 122.9

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$) = 3447, 3255, 1663, 1603, 1443, 1401, 1331, 1212, 1156, 1087, 1019, 750, 734, 686, 572

HRMS (ESI): $m/z = 362.08587$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{21}H_{17}NO_3S^-$: 362.0851

1-(2-Acetyl-1*H*-indol-3-yl)propan-2-on (5)^[25]

$C_{13}H_{13}NO_2$, $M = 215.25 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **5** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **2** (2.00 g, 5.52 mmol) und Chloraceton (0.657 mL, 8.25 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 25 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 0.864 g (4.02 mmol, 73 %)

weißer Feststoff

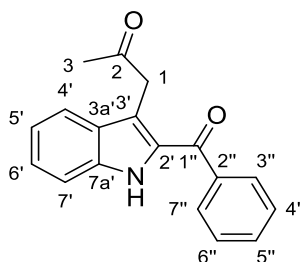
Schmelzpunkt: 120 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.68 (s, 1H, NH), 7.65 (dd, $J = 8.3, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7.46 (dd, $J = 8.4, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 7'-H), 7.30 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.07 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 4.21 (s, 2H, 1-H), 2.53 (s, 3H, 2''-H), 2.16 (s, 3H, 3-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 205.9 (C-2), 191.5 (C-1''), 136.6 (C-7a'), 132.8 (C-2), 128.3 (C-3a), 125.9 (C-6), 121.2 (C-4), 120.4 (C-5), 115.6 (C-3), 113.1 (C-7), 40.2 (C-1''), 29.9 (C-3''), 28.7 (C-2')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3330, 1714, 1655, 1575, 1541, 1419, 1398, 1358, 1320, 1255, 1215, 1168, 964, 747, 688, 638, 597, 536, 429

HRMS (ESI): $m/z = 214.0872$ [M-H]⁻, berechnet für $C_{13}H_{13}NO_2$: 214.0868

1-(2-Benzoyl-1*H*-indol-3-yl)propan-2-on (6)

$C_{18}H_{15}NO_2$, $M = 277.32 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **6** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **2** (2.00 g, 5.52 mmol) und ω -Bromacetophenon (1.11 mL, 8.25 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 25 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 1.83 g (6.62 mmol, 80 %)

gelber Feststoff

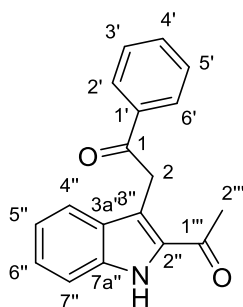
Schmelzpunkt: 164 °C

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 11.63 (s, 1H, NH), 7.74 – 7.69 (m, 2H, 3''-H, 7''-H), 7.69 – 7.65 (m, 1H, 5''-H), 7.63 (dd, $J = 8.1, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7.61 – 7.55 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 7'-H), 7.30 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 3.99 (s, 2H, 1-H), 2.03 (s, 3H, 3-H)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 205.2 (C-2), 188.3 (C-1''), 138.8 (C-2''), 136.7 (C-7a'), 132.2 (C-5''), 131.9 (C-2'), 128.7 (C-4'', C-6''), 128.7 (C-3'', C-7''), 127.8 (C-3a'), 125.4 (C-6'), 120.8 (C-4'), 119.9 (C-5'), 116.6 (C-3'), 112.8 (C-7'), 39.4 (C-1), 29.3 (C-3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3316, 1718, 1611, 1570, 1525, 1431, 1337, 1269, 1159, 961, 738, 689

HRMS (ESI): $m/z = 276.1025$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{18}H_{15}NO_2$: 276.1025

2-(2-Acetyl-1*H*-indol-3-yl)-1-phenylethan-1-on (7)

$C_{18}H_{15}NO_2$, $M = 277.32 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **7** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **4** (2.00 g, 5.52 mmol) und Chloraceton (0.657 mL, 8.25 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 25 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 1.20 g (4.35 mmol, 79 %)

weißer Feststoff

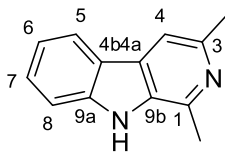
Schmelzpunkt: 190 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.72 (s, 1H, NH), 8.18 – 8.04 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.70 – 7.64 (m, 2H, 4'-H, 4''-H), 7.56 (dd, $J=8.4$, 7.0, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.48 (d, $J=8.3$, 1H, 7''-H), 7.30 (ddd, $J=8.2$, 6.9, 1.1, 1H, 6''-H), 7.06 (ddd, $J=8.1$, 6.9, 1.0, 1H, 5''-H), 4.89 (s, 2H, 2-H), 2.51 (s, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 197.6 (C-1), 191.5 (C-1'''), 137.3 (C-7a''), 136.7 (C-1'), 133.6 (C-4'), 132.8 (C-2''), 129.2 (C-3', C-5'), 128.6 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3a'), 125.9 (C-6''), 121.4 (C-4''), 120.3 (C-5''), 115.8 (C-3''), 113.1 (C-7''), 35.8 (C-2), 28.7 (C-2''')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3323, 1676, 1646, 1594, 1573, 1534, 1445, 1410, 1333, 1255, 1215, 991, 973, 743, 701, 688, 665, 434

HRMS (ESI): $m/z = 276.1030$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{18}H_{15}NO_2^-$: 276.1025

1,3-Dimethyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (8**)**

$C_{13}H_{12}N_2$, $M = 196.25 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **8** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **5** (108 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 55 mg (0.28 mmol, 56 %)

weißer Feststoff

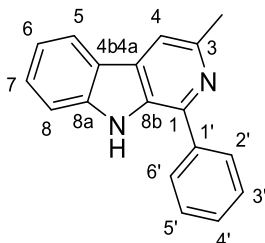
Schmelzpunkt: 50 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.37 (s, 1H, NH), 8.13 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.74 (s, 1H, 4-H), 7.63 – 7.42 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.19 (ddd, $J = 7.9, 6.9, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 2.72 (s, 3H, 1-CH₃), 2.57 (s, 3H, 3-CH₃)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 145.7 (C-3), 141.4 (C-1), 141.2 (C-8a), 133.3 (C-8b), 128.5 (C-4a), 128.1 (C-8), 122.1 (C-5), 121.4 (C-4b), 119.3 (C-6), 112.3 (C-7), 111.4 (C-4), 24.3 (C-3-CH₃), 20.8 (C-1-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3445, 1558, 1448, 1288, 785, 635

HRMS (EI): $m/z = 196.0993$ [M]⁺, berechnet für $C_{13}H_{12}N_2$: 196.1000

3-Methyl-1-phenyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (9)

$C_{18}H_{14}N_2$, $M = 258.32 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **9** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **6** (139 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 74 mg (0.29 mmol, 57 %)

weißer Feststoff

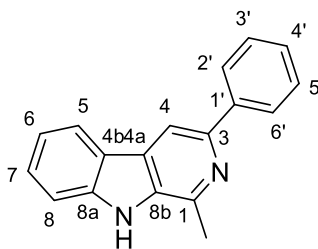
Schmelzpunkt: 171 °C (ref.^[72] 171-173 °C)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 11.33 (s, 1H, NH), 8.20 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 8.05 – 7.97 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.95 (s, 1H, 4-H), 7.64 – 7.55 (m, 3H, 3'-H, 5'-H, 8-H), 7.56 – 7.47 (m, 2H, 4'-H, 7-H), 7.22 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 2.67 (s, 3H, 3- CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 146.1 (C-3), 141.5 (C-1), 140.9 (C-8b), 138.4 (C-8a), 131.4 (C-1'), 130.3 (C-4a), 128.6 (2', 6'), 128.3 (3', 5', 7), 128.0 (C-4'), 121.4 (C-5), 120.6 (C-4b), 119.2 (C-6), 112.4 (C-4), 112.3 (C-8), 24.0 (C-3- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3446, 2360, 1607, 1442, 1396, 1272, 741, 691

HRMS (ESI): $m/z = 257.1084$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{18}H_{13}N_2$: 257.1079

1-Methyl-3-phenyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (10)

$C_{18}H_{14}N_2$, $M = 258.32 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **10** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **7** (139 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 89 mg (0.35 mmol, 69 %)

brauner Feststoff

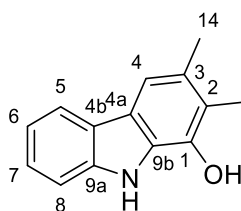
Schmelzpunkt: 55 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.61 (s, 1H, NH), 8.57 (s, 1H, 4-H), 8.30 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 8.22 – 8.18 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.61 (dd, $J = 8.2, 1.0 \text{ Hz}$, 1H, 8-H), 7.55 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 7-H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.39 – 7.33 (m, 1H, 4'-H), 7.26 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 2.85 (s, 3H, 1-CH₃)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 145.4 (C-3), 142.0 (C-1), 141.3 (C-8a), 140.6 (C-1'), 134.4 (C-8b), 128.9 (C-3', C-5'), 128.7 (C-4a), 128.4 (C-7), 127.8 (C-4'), 126.6 (C-2', C-6'), 122.4 (C-5), 121.9 (C-4b), 119.7 (C-6), 112.5 (C-8), 109.5 (C-4), 21.2 (C-1-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421, 3050, 1626, 1559, 1496, 1455, 1250, 871, 739, 696, 432.

HRMS (EI): $m/z = 258.1153$ [M]⁺, berechnet für $C_{18}H_{14}N_2$: 258.1153

2,3-Dimethyl-9*H*-carbazol-1-ol (11)

$C_{14}H_{13}NO$, $M = 211.26 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **11** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von Verbindung **2** (151 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 49 mg (0.23 mmol, 46 %)

weißer Feststoff

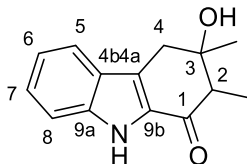
Schmelzpunkt: 135 °C

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 10.55 (s, 1H, NH), 8.71 (s, 1H, OH), 7.95 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 7.46 (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H, 8-H), 7.42 (s, 1H, 4-H), 7.29 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.07 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H, 6-H), 2.35 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, 3- CH_3), 2.25 (s, 3H, 2- CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 140.2 (C-1), 139.8 (C-9a), 129.5 (C-9b), 128.2 (C-3), 125.0 (C-7), 123.4 (C-4b), 121.5 (C-4a), 120.2 (C-5), 119.9 (C-2), 118.5 (C-6), 112.6 (C-4), 111.6 (C-8), 21.0 (C-3 CH_3), 12.7 (C-2 CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3390, 1611, 1571, 1498, 1457, 1393, 1344, 1316, 1256, 1220, 1078, 1018, 929, 864, 749, 731, 592, 436

HRMS (ESI): $m/z = 210.0922$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{14}H_{13}NO$: 210.0919

3-Hydroxy-2,3-dimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (12)

$C_{14}H_{15}NO_2$, $M = 229.28$ g/mol

Die Darstellung von **12** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von Verbindung **3** (158 mg, 0.500 mmol). Die Reaktion wird abweichend von der Synthesevorschrift 3 vollständig bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 20 mg (0.080 mmol, 17 %)

weißer Feststoff

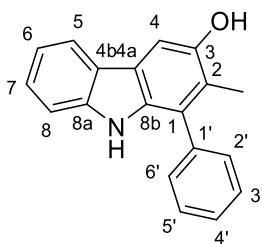
Schmelzpunkt: 216 °C

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 11.51 (s, 1H, NH), 7.67 – 7.61 (m, 1H, 5-H), 7.39 (ddd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, 8-H), 7.28 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.10 – 7.05 (m, 1H, 6-H), 4.67 (s, 1H), 3.14 – 2.96 (m, 2H, 4-H), 2.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, 2-H), 1.34 (s, 3H, 3- CH_3), 1.22 – 1.11 (m, 3H, 2- CH_3)

^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 192.7 (C-1), 138.6 (C-8a), 130.6 (C-8b), 126.1 (C-4b), 126.1 (C-7), 124.0 (C-4a), 121.3 (C-5), 119.9 (C-6), 113.1 (C-8), 75.1 (C-3), 52.9 (C-2), 35.6 (C-4), 28.9 (C-3- CH_3), 9.4 (C-2- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3277, 1644, 1474, 1332, 747

HRMS (EI): $m/z = 229.1354$ [M] $^+$, berechnet für $C_{14}H_{15}NO_2$: 229.1153

2-Methyl-1-phenyl-9*H*-carbazol-3-ol (13)

$C_{19}H_{15}NO$, $M = 273.34$ g/mol

Die Darstellung von **13** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von Verbindung **3** (158 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 56 mg (0.21 mmol, 41 %)

weißer Feststoff

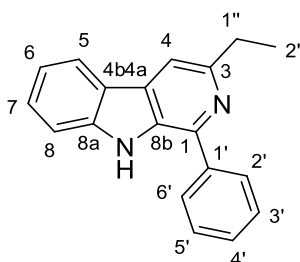
Schmelzpunkt: 169 °C

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.11 (s, 1H, NH), 9.01 (s, 1H, OH), 7.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.61 – 7.54 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.49 – 7.36 (m, 5H, 3'-H, 4-H, 4'-H, 5'-H, 8-H), 7.25 (ddd, $J = 8.2$, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 7-H), 7.05 (ddd, $J = 8.0$, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 6-H), 2.08 (s, 3H, 2-CH₃)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 149.50 (C-3), 140.82 (C-8a), 138.15 (C-8b), 132.99 (C-4a), 130.37 (C-5', C-3'), 129.22 (C-6', C-2'), 127.69 (C-4'), 127.61 (C-1), 125.66 (C-7), 125.04 (C-4b), 122.84 (C-2), 120.61 (C-1'a), 121.74 (C-5), 120.01 (C-6), 118.20 (C-8), 111.77 (C-4), 103.99 (C-2-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3387, 1507, 1488, 1456, 1420, 1313, 1169, 1126, 1106, 852, 772, 750, 699, 593, 499, 459

HRMS (ESI): $m/z = 272.1080$ [M-H]⁻, berechnet für $C_{19}H_{14}NO$: 272.1070

3-Ethyl-1-phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indol (14)

$C_{19}H_{16}N_2$, $M = 272.35$ g/mol

Die Darstellung von **14** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **3** (158 mg, 0.500 mmol) und ω -Bromacetophenon (1.11 mL, 8.25 mmol) mit folgenden Änderungen: Die Reaktion wird in einem 25 mL Schlenk Kolben durchgeführt. Nach der Zugabe von DBU wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei 60 °C gerührt und anschließend Ammoniumacetat (770 mg, 10.0 mmol, 20.0 Äq.) hinzugegeben. Der Kolben wird gut verschlossen und das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 56 mg (0.21 mmol, 41 %)

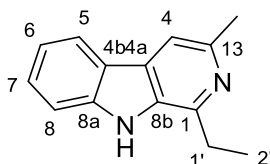
gelbes Öl

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.32 (s, 1H, NH), 8.09 – 8.02 (m, 1H, 5-H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.72 (s, 1H, 4-H), 7.54 – 7.34 (m, 5H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 7-H, 8-H), 7.23 – 7.17 (m, 1H, 6-H), 3.00 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, 1''-H), 1.44 – 1.34 (m, 3H, 2''-H)

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 153.5 (C-3), 141.9 (C-8a), 140.7 (C-4b), 138.9 (C-1), 132.0 (C-8b), 130.8 (C-4a), 129.2 (C-3', C-5'), 128.6 (C-7), 128.3 (C-4'), 128.3 (C-2', C-6'), 121.9 (C-1'), 121.7 (C-5), 119.9 (C-6), 111.4 (C-8), 111.2 (C-4), 31.4 (C-1''), 14.2 (C-2'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421, 1624, 1496, 1446, 742

HRMS (EI): $m/z = 272.1304$ $[M]^+$, berechnet für $C_{19}H_{16}N_2$: 272.1313

1-Ethyl-3-methyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (15)

$C_{14}H_{14}N_2$, $M = 210.28 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **15** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **2** (151 mg, 0.500 mmol) und 1-Brombutan-2-on (967 mL, 8.25 mmol) mit folgenden Änderungen: Die Reaktion wird in einem 25 mL Schlenk Kolben durchgeführt. Nach der Zugabe von DBU wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei 60 °C gerührt und anschließend Ammoniumacetat (770 mg, 10.0 mmol, 20.0 Äq.) hinzugegeben. Der Kolben wird gut verschlossen und das Reaktionsgemisch 12 Stunden bei 60 °C gerührt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 61 mg (0.29 mmol, 58 %)

gelber Feststoff

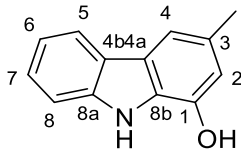
Schmelzpunkt: 65 °C

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 11.37 (s, 1H, NH), 8.13 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H, 4-H), 7.62 – 7.44 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.18 (ddd, $J = 7.9, 6.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 6-H), 3.07 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, 1'-H), 2.58 (s, 3H, 3-CH₃), 1.35 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, 2''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 146.28 (C-1), 145.6 (C-3), 141.1 (C-8a), 132.5 (C-8b), 128.7 (C-4a), 128.1 (C-8), 122.0 (C-5), 121.4 (C-4b), 119.3 (C-6), 112.2 (C-7), 111.5 (C-4), 27.1 (C-1'), 24.4 (C-3-CH₃), 13.4 (C-2')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2967, 1625, 1568, 1498, 1446, 1325, 1234, 1150, 743, 580

HRMS (EI): $m/z = 210.1154$ [M]⁺, berechnet für $C_{14}H_{14}N_2$: 210.1157

3-Methyl-9*H*-carbazol-1-ol (16)

$C_{13}H_{11}NO$, $M = 197.24$ g/mol

Die Darstellung von **16** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von Verbindung **5** (108 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 72 mg (0.37 mmol, 73 %)

weißer Feststoff

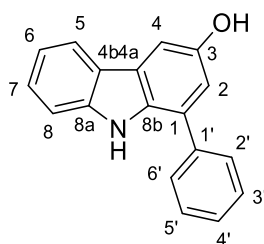
Schmelzpunkt: 155 °C (ref.^[73] 153-156 °C)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.13 (s, 1H, NH), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.48 (s, 1H, 4-H), 7.46 – 7.36 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.21 (ddd, $J = 7.9, 6.6, 1.4$ Hz, 1H, 6-H), 6.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.98 (s, 1H, OH), 2.48 (s, 3H, 3- CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 140.6 (C-1), 139.7 (C-8a), 129.5 (C-3), 127.1 (C-4a), 125.7 (C-7), 125.4 (C-8b), 123.4 (C-4b), 120.5 (C-5), 119.2 (C-6), 113.0 (C-4), 112.2 (C-2), 110.9 (C-8), 21.4 (C-3- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3390, 2360, 1587, 1450, 1345, 1305, 1236, 1093, 977, 823, 766, 748, 587

HRMS (ESI): $m/z = 196.0766$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{13}H_{11}NO$: 196.0763

1-Phenyl-9*H*-carbazol-3-ol (17)

$C_{18}H_{13}NO$, $M = 259.31$ g/mol

Die Darstellung von **17** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von Verbindung **6** (139 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 64 mg (0.25 mmol, 49 %)

weißer Feststoff

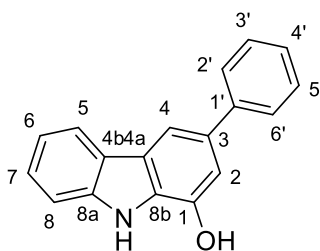
Schmelzpunkt: 60 °C

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.73 (s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H, OH), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.72 – 7.66 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.48 – 7.43 (m, 3H, 4'-H, 8-H, 4-H), 7.32 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.0$ Hz, 1H, 6-H), 6.91 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 2-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 151.2 (C-3), 141.4 (C-8a), 139.1 (C-1'), 131.5 (C-8b), 129.4 (C-3', C-5'), 128.7 (C-2', C-6'), 127.7 (C-8), 125.8 (C-7), 125.5 (C-1), 124.5 (C-4a), 122.7 (C-4b), 120.5 (C-5), 118.4 (C-6), 115.1 (C-2), 111.9 (C-4'), 104.8 (C-4)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$) = 3390, 2360, 1587, 1450, 1345, 1305, 1236, 1093, 977, 823, 766, 748, 587

HRMS (ESI): $m/z = 258.0924$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{18}H_{13}NO$: 258.0919

3-Phenyl-9*H*-carbazol-1-ol (18)

$C_{18}H_{13}NO$, $M = 259.31$ g/mol

Die Darstellung von **18** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 3 unter Verwendung von Verbindung **7** (139 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 33 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 91 mg (0.35 mmol, 70 %)

weißer Feststoff

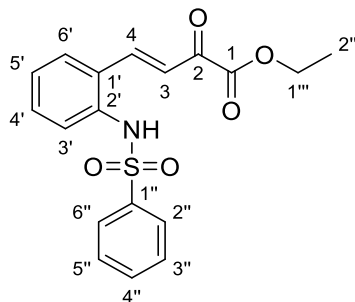
Schmelzpunkt: 179 °C

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.13 (s, 1H, NH), 9.95 (s, 1H, OH), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5-H), 7.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 8-H), 7.75 – 7.64 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.52 – 7.43 (m, 3H, 3'-H, 4-H, 5'-H), 7.37 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.2$ Hz, 1H, 7-H), 7.34 – 7.29 (m, 1H, 4'-H), 7.19 – 7.11 (m, 2H, 2-H, 6-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 143.8 (C-1), 142.1 (C-3), 140.5 (C-8a), 132.3 (C-1'), 129.5 (C-8b), 129.2 (C-3', C-5'), 127.0 (C-2', C-6'), 126.7 (C-4'), 125.8 (C-7), 124.9 (C-4a), 123.5 (C-4b), 120.8 (C-5), 118.9 (C-6), 111.8 (C-4), 109.9 (C-8), 109.5 (C-2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3517, 3383, 1640, 1586, 1492, 1455, 1428, 1402, 1348, 1241, 1185, 1120, 1092, 939, 843, 757, 687, 589, 560, 494, 477

HRMS (ESI): $m/z = 258.0919$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{18}H_{13}NO$: 258.0919

Ethyl (E)-2-oxo-4-(2-(phenylsulfonamido)phenyl)but-3-enoat (19)

$C_{18}H_{17}NO_5S$, $M = 359.40 \text{ g/mol}$

Verbindung **1** (784 mg, 3.00 mmol) wird in Acetonitril (10 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension aus Ethyl(triphenylphosphoranyliden)pyruvat (2.30 g, 6.11 mmol) in 20 mL Acetonitril gegeben und anschließend 16 Stunden bei 50 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (20 mL) aufgenommen und mit wässriger Salzsäure (5 %, 3 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel erneut entfernt. Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 66 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 345 mg (0.960 mmol, 32 %)

weißer Feststoff

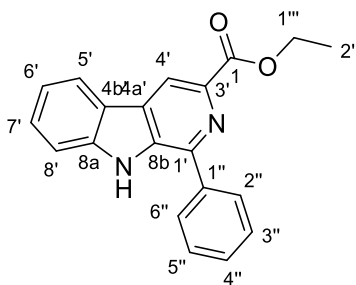
Schmelzpunkt: 169 °C (ref.^[71] 168-170 °C)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.15 (s, 1H, NH), 7.93 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 7.87 (dd, $J = 7.8, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.65 – 7.47 (m, 5H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 7.40 (dd, $J = 7.6, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7.32 (dd, $J = 7.6, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.12 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 6.95 (dd, $J = 7.9, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 4.34 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 1'''-H), 1.34 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, 2'''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 184.3 (C-2), 162.8 (C-1), 144.0 (C-4), 139.6 (C-1''), 136.6 (C-2'), 133.4 (C-4''), 132.5 (C-3'), 131.4 (C-1'), 129.7 (C-3'', C-5''), 128.3 (C-4'), 127.9 (C-6'), 127.9 (C-5'), 127.1 (C-2'', C-6''), 122.3 (C-3), 62.5 (C-1'''), 14.3 (C-2''')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3207, 1732, 1693, 1602, 1484, 1445, 1402, 1333, 1250, 905, 855, 757, 728

HRMS (ESI): $m/z = 358.0706$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $C_{18}H_{17}NO_5S$: 358.0749

Ethyl 1-phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indole-3-carboxylat (20)

$C_{20}H_{16}N_2O_2$, $M = 316.36$ g/mol

Die Darstellung von **20** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **19** (180 mg, 0.500 mmol) und ω -Bromacetophenon (149 mg, 0.750 mmol) mit folgenden Änderungen: Die Reaktion wird in einem 25 mL Schlenk Kolben durchgeführt. Nach der Zugabe von DBU wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei 60 °C gerührt und anschließend Ammoniumacetat (770 mg, 10.0 mmol, 20.0 Äq.) hinzugefügt. Der Kolben wird gut verschlossen und das Reaktionsgemisch 12 h bei 60 °C gerührt. Das Produkt wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 83 % Dichlormethan in Isohexan).

Ausbeute: 100 mg (0.320 mmol, 63 %)

gelbgrüner Feststoff

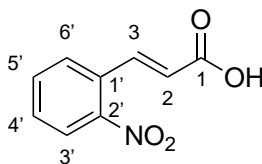
Schmelzpunkt: 173 °C (ref^[74]. 187-189 °C)

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 11.92 (s, 1H, NH), 8.92 (s, 1H, 4'-H), 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5'-H), 8.05 – 7.88 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.78 – 7.54 (m, 5H, 3''-H, 4'-H', 5''-H, 7'-H, 8'-H), 7.34 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 6'-H), 4.42 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 1'''-H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2'''-H)

^{13}C NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 166.0 (C-1), 142.5 (C-1'), 141.9 (C-8b'), 138.0 (C-8a'), 137.4 (C-1''), 135.0 (C-3'), 129.6 (C-4a'), 129.4 (C-7'), 129.2 (C-2'', C-6''), 129.1 (C-4''), 129.1 (C-3'', C-5''), 122.5 (C-5'), 121.6 (C-4b'), 120.8 (C-6'), 117.1 (C-4'), 113.2 (C-8'), 61.1 (C-1'''), 14.9 (C-2''')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3306, 2977, 2360, 1708, 1624, 1594, 1560, 1497, 1447, 1369, 1346, 1026, 617

HRMS (ESI): $m/z = 315.1139$ [M-H]⁻, berechnet für $C_{20}H_{15}N_2O_2$: 315.1134

(E)-3-(2-Nitrophenyl)acrylsäure (21)^[52]

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_4$, $M = 193.16 \text{ g/mol}$

17.5 g (168 mmol, 1.20 Äq.) Malonsäure werden in 25.2 mL (312 mmol, 2.23 Äq.) Pyridin suspendiert. Nach Abklingen der schwach exothermen Reaktion werden 21.2 g (140 mmol, 1.00 Äq.) 2-Nitrobenzaldehyd sowie 1.19 mL Piperidin (14 mmol, 0.10 Äq) zugegeben. Anschließend wird das Gemisch in einem Ölbad auf einer Heizplatte mit Magnetrührwerk 2 h unter Rückfluss gerührt. Der Reaktionsansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Danach wird der Ansatz langsam mit verdünnter Salzsäure (20 mL) versetzt und 12 h im Kühlschrank bei 4 °C stehen gelassen. Das ausgefallene Produkt wird mittels Vakuumfiltration abgetrennt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 27.6 g (142.8 mmol, 85 %)

gelber Feststoff

Schmelzbereich: 243-245 °C (ref.^[75] 242-245 °C)

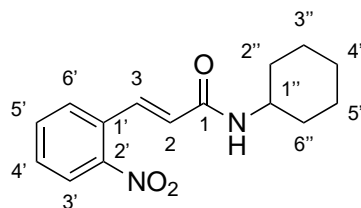
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 12.72 (s, 1H, COOH), 8.07 (dd, $J = 8.1, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 7.93 (dd, $J = 7.8, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.86 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.77 (ddd, $J = 8.2, 7.8, 1.2, 0.4 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.67 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 6.54 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, 2-H)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 166.8 (C-1), 148.3 (C-2'), 138.8 (C-3), 133.8 (C-5'), 130.8 (C-4'), 129.3 (C-1'), 129.2 (C-6'), 124.6 (C-3'), 123.8 (C-2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2849, 1712, 1631, 1604, 1573, 1524, 1442, 1424, 1345, 1319, 1293, 1227, 1202, 1139, 980, 913, 865, 787, 754, 718, 708, 683, 595, 575, 547, 485, 422

HRMS (ESI): $m/z = 192.0303$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_4^-$: 192.0297

HPLC-Reinheit (Methode 1): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-N-Cyclohexyl-3-(2-nitrophenyl)acrylamid (22)

$C_{15}H_{18}N_2O_3$, $M = 274.13 \text{ g/mol}$

19.3 g (10.0 mmol) von Verbindung **21** werden in trockenem Dichlormethan (50 mL) bei 0 °C gerührt, Triethylamin (506 mg, 5.00 mmol) und Cyclohexylamin (992 mg, 10.0 mmol) zugegeben. Anschließend wird tropfenweise eine Lösung von Phosphoroxychlorid (1.53 mg, 10.0 mmol) in 20 mL trockenem Dichlormethan zugefügt. Es werden weiter 708 mg (7.00 mmol) Triethylamin hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 0.5 h bei 0 °C und danach für weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gekühltem Wasser gewaschen, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Isohexan 9:1).

Ausbeute: 2.34 g (85.5 mmol, 85 %)

weißer Feststoff

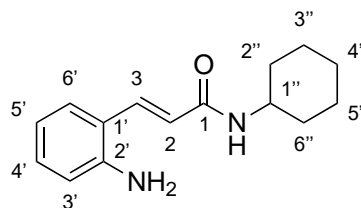
Schmelzpunkt: 180 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.01 (ddd, $J = 8.2, 1.3, 0.5 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 7.94 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.65 – 7.56 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.53 – 7.46 (m, 1H, 4'-H), 6.29 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 5.56 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, NH), 3.91 (dd, $J = 11.5, 8.0, 4.0 \text{ Hz}$, 1H, 1''-H), 2.00 (dd, $J = 12.6, 3.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.74 (dt, $J = 13.4, 3.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.48 – 1.34 (m, 2H), 1.26 – 1.13 (m, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 163.8 (C-1), 148.3 (C-2'), 135.6 (C-3), 133.3 (C-5'), 131.2 (C-1'), 129.6 (C-4'), 129.1 (C-6'), 126.7 (C-2), 124.8 (C-3'), 48.5 (C-1''), 33.1 (C-2'', C-6''), 25.5 (C-4''), 24.8 (C-3'', C-5'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3268, 2931, 2852, 2359, 1651, 1623, 1558, 1522, 1341, 1219, 861, 783, 751, 722

HRMS (ESI): $m/z = 273.1560$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $C_{15}H_{17}N_2O_3^-$: 273.124

(*E*)-3-(2-Aminophenyl)-*N*-cyclohexylacrylamid (23)

$C_{15}H_{20}N_2O$, $M = 244.16 \text{ g/mol}$

Verbindung **22** (3.00 g, 10.9 mmol) wird in Ethanol (70 mL) gelöst. Eisessig (19 mL) und 8.00 g (122 mmol) Zink (granular, mesh 20-30) werden langsam unter Rühren zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 1 h bei 60 °C gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wird unter reduziertem Druck eingeeengt. Das so erhaltene Öl wird in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash- Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Isohexan 1:1).

Ausbeute: 2.13 g (8.72 mmol, 80 %)

weißer Feststoff

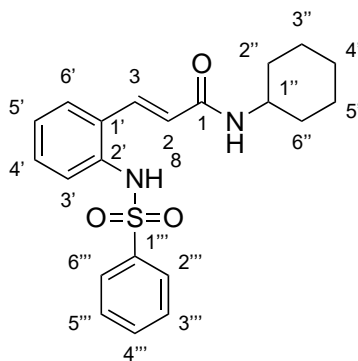
Schmelzpunkt: 155 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.74 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.32 (dd, $J = 7.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.13 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 6.73 (td, $J = 7.6, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 6.68 (dd, $J = 8.0, 1.1 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 6.27 (d, $J = 15.3 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 5.51 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, NH), 4.04 – 3.82 (m, 3H, NH_2 , 1''-H), 1.99 (dt, $J = 12.9, 3.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.73 (dq, $J = 16.3, 3.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.64 (dt, $J = 12.9, 3.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), 1.29 – 1.11 (m, 3H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165.2 (C-1), 145.4 (C-2'), 136.4 (C-3), 130.6 (C-4'), 127.8 (C-6'), 121.5 (C-1'), 120.6 (C-2), 118.8 (C-5'), 116.6 (C-3'), 48.5 (C-1''), 33.3 (C-2'', C-6''), 25.7 (5''), 25.0 (C-3'', C-5'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3294, 3070, 2929, 2852, 1649, 1614, 1546, 1487, 1455, 1366, 1343, 1261, 1242, 1217, 1153, 1091, 1001, 980, 891, 872, 743, 676, 605, 587, 523, 504, 458

HRMS (ESI): $m/z = 243.2023$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$: 243.1503

(E)-N-Cyclohexyl-3-(2-(phenylsulfonamido)phenyl)acrylamid (24)

$C_{21}H_{24}N_2O_3S$, $M = 384.15 \text{ g/mol}$

Verbindung **23** (1.31 g, 5.37 mmol) wird in Pyridin (12 mL) gelöst und langsam Benzylsulfonylchlorid (1.25 mL, 5.37 mmol) bei 0 °C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit verdünnter Salzsäure (2 M) auf einen pH-Wert von 1-2 angesäuert und mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Isohexan 1:1).

Ausbeute: 1.79 g (4.67 mmol, 87 %)

weißer Feststoff

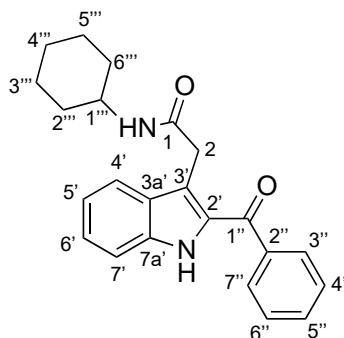
Schmelzpunkt: 110 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.09 (d, $J = 16.1 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.74 – 7.61 (m, 3H, 2''-H, 6'''), 7.35 – 7.27 (m, 3H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 7.23 (dd, $J = 7.7, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 6.80 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.7 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 6.41 (td, $J = 7.4, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 6.34 (d, $J = 16.0 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.66 (dddt, $J = 14.5, 10.9, 7.7, 3.9 \text{ Hz}$, 1H, 1''-H), 1.82 – 1.55 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 1.37 – 1.08 (m, 6H, 3''-H, 4''-H, 5''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 165.1 (C-1), 150.2 (C-1'''), 147.7 (C-2'), 138.3 (C-3), 128.9 (C-4'''), 128.9 (C-4'), 127.8 (C-3''', C-5'''), 126.0 (C-2''', C-6'''), 125.8 (C-1'), 125.4 (C-6'), 119.4 (C-3'), 118.1 (C-2), 115.5 (C-5'), 47.3 (C-1''), 32.7 (C-2'', C-6''), 25.3 (C-4''), 24.7 (C-3'', C-5'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3409, 2928, 2853, 1650, 1593, 1475, 1445, 1348, 1263, 1214, 1125, 1084, 983

HRMS (ESI): $m/z = 383.1432$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{21}H_{23}N_2O_3S$: 383.1430

2-(2-Benzoyl-1*H*-indol-3-yl)-*N*-cyclohexylacetamid (25)

$C_{23}H_{24}N_2O_2$, $M = 360.46$ g/mol

Die Darstellung von **25** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **24** (1.02 g, 2.66 mmol) und ω -Bromacetophenon (1.11 mL, 8.25 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 2:1).

Ausbeute: 527 mg (1.46 mmol, 55 %)

weißer Feststoff

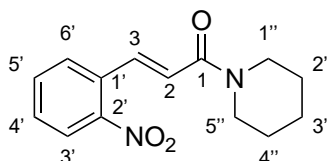
Schmelzpunkt: 230 °C

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.55 (s, 1H, 1NH), 7.81 – 7.76 (m, 2H, 3''-H, 7''-H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 7.68 – 7.61 (m, 2H, 4'-H, 5''-H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.44 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.28 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.07 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 3.59 (s, 2H, 2-H), 3.51 – 3.40 (m, 1H, 1'''-H), 1.71 – 1.47 (m, 5H), 1.27 – 1.06 (m, 5H)

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 188.6 (C-1''), 168.3 (C-1), 138.8 (C-2'), 136.6 (C-7a'), 132.3 (C-5''), 132.1 (C-2''), 129.0 (C-3'', C-7''), 128.5 (C-4'', C-6''), 127.5 (C-3a'), 125.2 (C-6'), 120.9 (C-4'), 119.7 (C-5'), 117.1 (C-3'), 112.6 (C-7'), 47.5 (C-1'''), 32.3 (C-2''', C-6'''), 32.3 (C-2), 25.2 (C-4'''), 24.4 (C-3''', C-5''')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3328, 3062, 2929, 1738, 1653, 1610, 1572, 1532, 1442, 1384, 1333, 1307, 1269, 1221, 1136, 1007, 987, 930, 892, 851, 815

HRMS (ESI): $m/z = 359.1834$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{23}H_{23}N_2O_2$: 359.1838

(E)-3-(2-Nitrophenyl)-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (26)

$C_{14}H_{16}N_2O_3$, $M = 260.29$ g/mol

1.93 g (10.0 mmol) von Verbindung **21** werden in trockenem Dichlormethan (50 mL) bei 0 °C gerührt, Triethylamin (505 mg, 5.00 mmol) und Cyclohexylamin (992 mg, 10.0 mmol) zugegeben. Anschließend wird tropfenweise eine Lösung von Phosphoroxychlorid (1.53 mg, 10.0 mmol) in 20 mL trockenes Dichlormethan gegeben. Es werden weiter 707 mg (7.00 mmol) Triethylamin hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 0.5 h bei 0 °C, danach weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit gekühltem Wasser gewaschen, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Isohexan 9:1).

Ausbeute: 2.10 g (80.7 mmol, 81 %)

weißer Feststoff

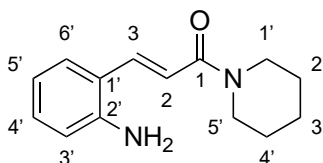
Schmelzpunkt: 85 °C (ref.^[39] 85-87 °C)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.01 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, 3'-H), 7.87 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, 3-H), 7.62 (dd, $J = 4.0, 0.8$ Hz, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.54 – 7.45 (m, 1H, 4'-H), 6.74 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 2-H), 3.62 (d, $J = 32.0$ Hz, 4H), 1.73 – 1.58 (m, 6H)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.8 (C-1), 148.3 (C-2'), 136.7 (C-3), 133.4 (C-5'), 132.0 (C-1'), 129.6 (C-4'), 129.4 (C-6'), 124.9 (C-3'), 123.9 (C-2), 47.4, 43.4, 26.8, 25.6, 24.7

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2947, 1648, 1605, 1508, 1448, 1341, 1213, 1014, 788, 748, 485

HRMS (ESI): $m/z = 261.1232$ $[M+H]^+$, berechnet für $C_{14}H_{17}N_2O_3^+$: 261.3003

(E)-3-(2-Aminophenyl)-1-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (27)

$C_{14}H_{18}N_2O$, $M = 230.31 \text{ g/mol}$

Verbindung **26** (2.00 g, 7.68 mmol) wird in Ethanol (50 mL) gelöst, Eisessig (14 mL) und 5.6 g (86 mmol) Zink (granular, mesh 20-30) werden langsam unter Rühren hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wird 1 h bei 60 °C gerührt bis zur DC indizierten kompletten Umsetzung. Der Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat wird unter reduziertem Druck eingeeengt. Das so erhaltene Öl wird in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Isohexan 1:1).

Ausbeute: 823 mg (3.54 mmol, 39 %)

weißer Feststoff

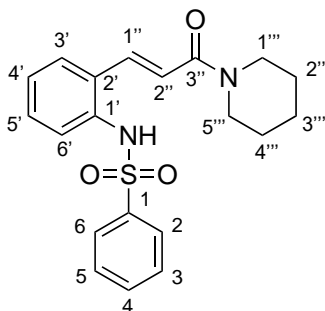
Schmelzpunkt: 130 °C (ref.^[39] 131-133 °C)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.66 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.48 (dd, $J = 7.9, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.02 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 6.95 (d, $J = 15.1 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 6.67 (dd, $J = 8.2, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 6.56 – 6.51 (m, 1H, 5'-H), 5.36 (s, 2H, NH_2), 3.56 (d, $J = 23.6 \text{ Hz}$, 4H, 1''-H, 5''-H), 1.66 – 1.45 (m, 6H, 2''-H, 3''-H, 4''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 164.8 (C-1), 147.5 (C-2'), 137.3 (C-3), 130.1 (C-4'), 127.2 (C-6'), 119.1 (C-1'), 116.4 (C-2), 116.2 (C-5'), 116.1 (C-3'), 46.1, 42.5, 24.2 (C-3'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3455, 3325, 3221, 3007, 2936, 2855, 1638, 1583, 1487, 1427, 1365, 1319, 1294

HRMS (ESI): $m/z = 231.1491$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+$: 231.1492

(E)-N-(2-(3-Oxo-3-(piperidin-1-yl)prop-1-en-1-yl)phenyl)benzolsulfonamid (28)

$C_{20}H_{22}N_2O_3S$, $M = 370.47 \text{ g/mol}$

Verbindung **27** (1.99 g, 5.37 mmol) wird in Pyridin (12 mL) gelöst und langsam Benzylsulfonylchlorid (1.25 mL, 5.37 mmol) bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit verdünnter Salzsäure (2 M) auf einen pH-Wert von 1-2 angesäuert und mit Ethylacetat (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Isohexan 1:1).

Ausbeute: 1.61 g (4.35 mmol, 81 %)

weißer Feststoff

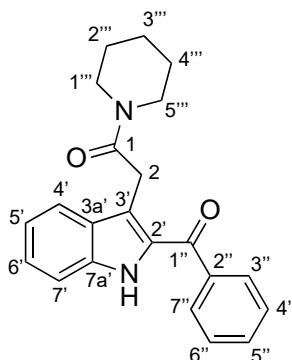
Schmelzpunkt: 170 °C

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 10.00 (s, 1H, NH), 7.82 (dt, $J = 7.5, 3.8 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.70 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H, 1''-H), 7.67 – 7.58 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 7.52 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, 2-H, 6-H), 7.23 (dd, $J = 6.0, 3.4 \text{ Hz}$, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.02 (d, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 6.86 (dd, $J = 5.9, 3.4 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 3.54 (s, 4H, 1'''-H, 5'''-H), 1.64 – 1.46 (m, 6H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164.0 (C-3''), 139.9 (C-1), 136.6 (C-1''), 134.8 (C-1'), 132.6 (C-4), 132.6 (C-2'), 129.5 (C-5'), 129.1 (C-5, C-3), 127.2 (C-3'), 127.1 (C-4'), 126.9 (C-6'), 126.6 (C-6, C-2), 119.6 (C-2''), 46.1, 42.5, 26.5, 24.1 (C-3''')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3117, 2938, 2856, 2359, 1638, 1584, 1444, 1339, 1309, 1266, 1241, 1214, 1164

HRMS (ESI): $m/z = 369.1275$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 369.1278

2-(2-Benzoyl-1*H*-indol-3-yl)-1-(piperidin-1-yl)ethan-1-on (29)

$C_{22}H_{22}N_2O_2$, $M = 346.43$ g/mol

Die Darstellung von **29** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **27** (743 mg, 2.04 mmol) und ω -Bromacetophenon (1.11 mL, 8.25 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 2:1).

Ausbeute: 431 mg (1.24 mmol, 61 %)

weißer Feststoff

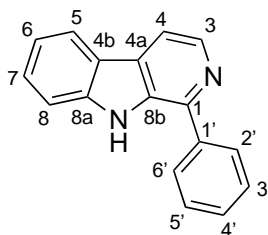
Schmelzpunkt: 180 °C

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.59 (1H, s, NH), 7.74 – 7.61 (4H, m, 3''-H, 4'-H, 5''-H, 7''-H), 7.55 (2H, t, $J=7.6$ Hz, 4''-H, 6''-H), 7.49 – 7.43 (1H, m, 7'-H), 7.29 (1H, ddd, $J=8.2, 6.8, 1.1$ Hz, 6'-H), 7.06 (1H, ddd, $J=8.1, 6.9, 1.0$ Hz, 5'-H), 3.82 (2H, s, 2-H), 3.39 – 3.24 (4H, m, 1'''-H, 5'''-H), 1.53 – 1.17 (6H, m, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 188.6 (C-1''), 167.7 (C-1), 139.1 (C-7a), 136.7 (C-2'), 132.0 (C-4'), 131.8 (C-5''), 128.6 (C-7'', C-2''), 128.5 (C-6'', C-4''), 128.0 (C-2''), 125.3 (C-6'), 121.3 (C-3a'), 119.6 (C-5'), 117.3 (C-3'), 112.5 (C-7'), 45.8, 42.2, 30.1 (C-2), 25.6, 25.2, 23.9 (C-3'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3328, 3062, 2929, 1652, 1610, 1572, 1532, 1442, 1412, 1384, 1334, 1307, 1269, 1221, 1136, 1017, 987, 930, 851, 815, 801, 732, 696, 675, 643, 597, 554, 485, 432, 413

HRMS (ESI): $m/z = 345.1603$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{22}H_{21}N_2O_2$: 345.1608

1-Phenyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (30)

$C_{17}H_{12}N_2$, $M = 243.30 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **30** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **29** (173 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Gradient von 0 zu 66 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 51 mg (0.21 mmol, 42 %)

brauner Feststoff

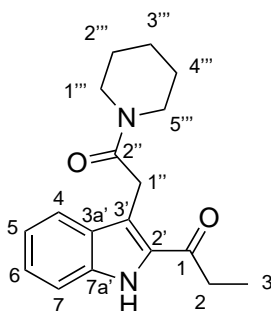
Schmelzpunkt: 243 °C (ref^[32]. 243-245 °C)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.53 (s, 1H, NH), 8.45 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 8.25 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 8.11 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 8.06–8.01 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.68–7.59 (m, 3H, 8-H, 3'-H, 5'-H), 7.58–7.50 (m, 2H, 7-H, 4'-H), 7.27 (ddd, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 7.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 6-H)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 142.3 (C-1), 141.2 (C-8a), 138.3 (C-3, C-1'), 133.5 (C-9a), 129.4 (C-4a), 128.3 (C-3', C-5'), 128.1 (C-2', C-6'), 128.0 (C-4'), 128.1 (C-7), 121.3 (C-5), 120.6 (C-4b), 118.5 (C-6), 113.5 (C-4), 112.2 (C-8)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3430, 3192, 3111, 3044, 2954, 2851, 1624, 1560, 1496, 1467, 1455, 1445, 1415, 1389, 1321, 1279, 1234, 1064, 894, 866, 823, 791, 764, 737, 698, 619

HRMS (EI): $m/z = 244.1003$ [M]⁺, berechnet für $C_{17}H_{12}N_2$: 244.1001

1-(3-(2-Oxo-2-(piperidin-1-yl)ethyl)-1*H*-indol-2-yl)propan-1-on (31)

$C_{18}H_{22}N_2O_2$, $M = 298.39$ g/mol

Die Darstellung von **31** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **28** (743 mg, 2.04 mmol) und 1-Brombutan-2-on (967 mL, 8.25 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 3:1)

Ausbeute: 244 mg (0.810 mmol, 40 %)

weißer Feststoff

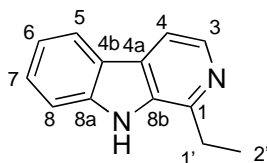
Schmelzpunkt: 180 °C

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.57 (s, 1H, NH), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 4-H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 7-H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6-H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5-H), 4.17 (s, 2H, 1''-H), 3.48 (d, $J = 45.6$ Hz, 4H, 1'''-H, 5'''-H), 2.95 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2-H), 1.48 (d, $J = 63.9$ Hz, 6H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 194.1 (C-1), 168.0 (C-2''), 136.1 (C-7a'), 131.6 (C-2'), 127.9 (C-3a'), 125.1 (C-6), 121.1 (C-4), 119.5 (C-5), 115.9 (C-3'), 112.4 (C-7), 46.1, 42.3, 32.8 (C-2), 30.0 (C-1'), 26.0, 25.4, 24.1 (C-3'''), 7.9 (C-3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3173, 2936, 2361, 1670, 1624, 1547, 1478, 1455, 1408, 1376, 1343, 1304, 1240, 1215, 1165, 1140, 1086, 1033, 1021, 1003, 954, 925, 889, 815, 831, 806, 738, 712, 695, 660, 594

HRMS (ESI): $m/z = 297.1601$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{18}H_{21}N_2O_2^-$: 297.1608

1-Ethyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol (32)

$C_{13}H_{12}N_2$, $M = 196.10 \text{ g/mol}$

Die Darstellung von **32** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 4 unter Verwendung von Verbindung **31** (173 mg, 0.500 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Gradient von 0 zu 66 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 33 mg (0.17 mmol, 34 %)

brauner Feststoff

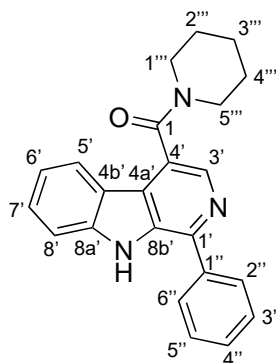
Schmelzpunkt: 192 °C (ref.^[76] 195-196 °C)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.52 (s, 1H, NH), 8.41 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 8.12 (dq, $J = 7.9, 0.7 \text{ Hz}$, 1H, 5-H), 7.83 (dd, $J = 5.4, 0.6 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 7.56 – 7.50 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.32 – 7.27 (m, 1H, 6-H), 3.16 (q, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H, 1'-H), 1.48 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H, 2'-H)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 146.9 (C-1), 140.1 (C-8a), 139.2 (C-3), 133.9 (C-8b), 128.6 (C-4a), 128.3 (C-6), 122.2 (C-4b), 121.9 (C-5), 120.3 (C-7), 112.9 (C-4), 111.6 (C-8), 27.4 (C-1'), 12.7 (C-2')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3065, 2966, 2870, 1623, 1562, 1505, 1479, 1455, 1430, 1323, 1241, 1076, 1022, 898, 878, 823, 782, 742, 628, 586, 434

HRMS (ESI): $m/z = 195.0923$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $C_{13}H_{11}N_2$: 195.0927

(1-Phenyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-4-yl)(piperidin-1-yl)methanon (33)

$C_{23}H_{21}N_3O$, $M = 355.44 \text{ g/mol}$

Ein trockener mit Stickstoff gespülter Schlenk-Kolben wird unter N_2 -Atmosphäre mit Verbindung **29** (200 mg, 0.580 mmol, 1.00 Äq.) in *tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan (Brederecks Reagenz) (1.7 mL, 0.87 mmol, 1.5 Äq.) sowie 1 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid beladen. Die Lösung wird 3 h bei 90 °C gerührt. Der Ansatz wird mit 5 mL gesättigter Ammoniumacetat-Lösung in Eisessig versetzt und das Reaktionsgemisch 12 h bei 120 °C gerührt. Danach werden 10 mL Wasser zugegeben und mit Ethylacetat (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1).

Ausbeute: 105 mg (0.300 mmol, 51 %)

brauner Feststoff

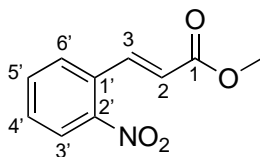
Schmelzpunkt: 210 °C

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 11.75 (s, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, 3'-H), 8.09 – 8.00 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.93 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.76 – 7.51 (m, 5H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 7'-H, 8'-H), 7.28 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 3.56 (d, $J = 239.5 \text{ Hz}$, 4H, 1'''-H, 5'''-H), 1.80 – 1.12 (m, 6H, 2'''-H, 3'''-H, 4'''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 166.8 (C-1), 142.9 (C-1'), 141.8 (C-8a'), 138.3 (C-8b'), 135.6 (C-3'), 133.2 (C-1''), 129.2 (C-3'', C-5'', C-7'), 128.9 (C-2'', C-6''), 128.9 (C-4''), 125.5 (C-4'), 124.5 (C-4b'), 122.8 (C-5'), 120.4 (C-6'), 119.8 (C-4a'), 113.1 (C-8'), 48.1, 42.4, 26.7, 25.8, 24.4 (C-3''')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2916, 1606, 1441, 1396, 1272, 1132, 1020, 981, 898, 850, 801, 740, 690, 629

HRMS (ESI): $m/z = 354.1613 [M-H]^-$, berechnet für $C_{23}H_{20}N_3O^-$: 354.1612

Methyl (*E*)-3-(2-nitrophenyl)acrylat (34)^[52]

$C_{10}H_9NO_4$, $M = 207.19 \text{ g/mol}$

18.3 g (94.7 mmol) von Verbindung **21** werden in 243 mL Methanol gelöst und mit 1.28 mL (15.5 mmol) konzentrierter Salzsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 9.5 h unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt kristallisiert nach Abkühlen auf 4 °C in hellgelben Nadeln aus, es wird anschließend durch Vakuumfiltration abgetrennt und unter reduziertem Druck vom restlichen Lösungsmittel befreit. Danach wird es in 40 mL Ethylacetat aufgenommen. Die so erhaltene Lösung wird mit 40 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen und anschließend die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 16.25 g (78.60 mmol, 83 %)

hellgelbe Nadeln

Schmelzbereich: 72-73 °C (ref.^[77] 72 °C)

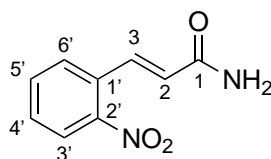
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.09 (dd, $J = 8.2, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 7.98 – 7.90 (m, 2H, 3-H, 6'-H), 7.79 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.3, 0.6 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.69 (ddd, $J = 8.3, 7.6, 1.4, 0.6 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 6.65 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.76 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 165.9 (C-1), 148.2 (C-2'), 139.6 (C-3), 133.9 (C-5'), 131.0 (C-4'), 129.3 (C-6'), 129.1 (C-1'), 124.7 (C-3'), 122.2 (C-2), 51.8 (CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3420, 3091, 3024, 2953, 2006, 1839, 1718, 1636, 1604, 1569, 1521, 1476, 1431, 1347, 1331, 1292, 1272, 1196, 1178, 1136, 1008, 975, 935

HRMS (ESI): $m/z = 206.0453$ [M-H] $^-$, berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_3\text{O}^-$: 206.0459

HPLC-Reinheit (Methode 1): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-3-(2-Nitrophenyl)acrylamid (35)^[52]

$C_9H_8N_2O_3$, $M = 192.17 \text{ g/mol}$

16.2 g (78.2 mmol) von Verbindung **34** werden mit 24.3 mL Ethanol versetzt und bei - 15 °C wird langsam 45 mL Ammoniaklösung (25 %) zugegeben. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch unter Rückflusskühlung 7 h bei 60 °C gerührt. Während des Abkühlens auf Raumtemperatur fällt das Produkt als feiner, blassgelber Feststoff aus. Das Produkt wird anschließend durch Vakuumfiltration abgetrennt und restliches Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, danach in 200 mL Dichlormethan aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird mit 40 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung gewaschen und anschließend die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet sowie das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 7.39 g (38.3 mmol, 49 %)

blassgelber Feststoff

Schmelzbereich: 183-185 °C

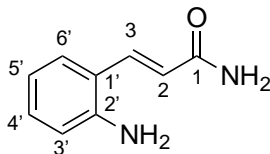
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.04 (dd, $J = 8.2, 0.9 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 7.81 – 7.74 (m, 2H, 5'-H, 6'-H), 7.70 – 7.22 (m, 4H, 3-H, 4'-H, NH_2), 6.61 (d, $J = 15.6 \text{ Hz}$, 1H, 2)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 165.7 (C-1), 148.3 (C-2'), 134.0 (C-3), 133.8 (C-5'), 130.2 (C-4'), 129.9 (C-1'), 128.7 (C-6'), 127.0 (C-2), 124.5 (C-3')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3454, 3295, 3141, 1999, 1704, 1622, 1605, 1567, 1513, 1441, 1394, 1340, 1295, 1200, 1143, 1075, 966, 942, 881, 863, 830, 791, 746, 706, 670, 651, 677, 530, 498

HRMS (ESI): $m/z = 191.0461$ $[\text{M}-\text{H}]^-$, berechnet für $C_9H_7N_2O_3^-$: 191.0462

HPLC-Reinheit (Methode 2): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-3-(2-Aminophenyl)acrylamid (36)^[52]

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$, $M = 162.19 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 2.43 g (12.6 mmol) **35** in 79 ml Ethanol werden 9.00 g (137 mmol) Zink (granular, mesh 20-30) sowie langsam 19.9 mL (347 mmol) Eisessig zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 2 h bei 65 °C gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat unter reduziertem Druck eingeeengt, bis ein rotbraunes Öl erhalten wird. Dieses wird in 50 mL Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter Natirumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird anschließend ein zweites Mal mit 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wird anschließend mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Ethanol: 9/1).

Ausbeute: 725 mg (4.54 mmol, 36 %)

orangegelber Feststoff

Schmelzbereich: 170-172 °C

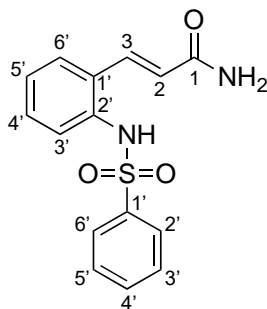
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 7.59 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.41 (s, 1H, 1-NH₂), 7.28 (dd, $J = 7.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.03 (ddd, $J = 8.5, 7.1, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 6.96 (s, 1H, 1-NH₂), 6.67 (dd, $J = 8.1, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 6.54 (ddd, $J = 7.7, 7.3, 0.6 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 6.37 (d, $J = 15.7 \text{ Hz}$, 1H, 2-H), 5.37 (s, 2H, NH₂)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 167.4 (C-1), 147.4 (C-2'), 135.2 (C-3), 130.1 (C-4'), 126.6 (C-6'), 120.4 (C-2), 118.6 (C-1'), 116.3 (C-5'), 116.1 (C-3')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3386, 3173, 2360, 1655, 1592, 1488, 1459, 1401, 1334, 1310, 1267, 1244, 1173, 1150, 1113, 974

HRMS (ESI): $m/z = 161.1841$ [M-H]⁻, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^-$: 161.1847

HPLC-Reinheit (Methode 1): 97 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-3-(2-(Phenylsulfonamido)phenyl)acrylamid (37)^[52]

$C_{15}H_{14}N_2O_3S$, $M = 302.35 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 673 mg (4.15 mmol) von Verbindung **36** in 8.3 mL Pyridin werden bei 0 °C unter N_2 -Atmosphäre 733 mg (4.15 mmol) Phenylsulfonylchlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der pH-Wert mit 2 M Salzsäure auf 1 eingestellt. Bei Ansäuern des Reaktionsansatzes fällt das Produkt als weißer Feststoff aus. Das Produkt wird vom Überstand mittels Vakuumfiltration abgetrennt und das restliche Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 821 mg (2.70 mmol, 65 %)

weißer Feststoff

Schmelzbereich: 242-248 °C

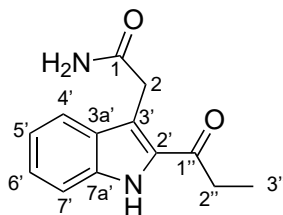
1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 10.00 (s, 1H, NH), 7.69 – 7.64 (m, 3H, 3-H, 2''-H, 6''-H), 7.63 – 7.59 (m, 1H, 4''-H), 7.59 – 7.55 (m, 1H, 6'-H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 7.1 \text{ Hz}$, 2H, 3''-H, 5''-H), 7.46 (s, 1H, 1-NH₂), 7.28 – 7.20 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.08 (s, 1H, 1-NH₂), 6.93 – 6.81 (m, 1H, 4'-H), 6.42 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1H, 2-H)

^{13}C NMR (125 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 166.4 (C-1), 139.8 (C-1''), 134.9 (C-3), 132.8 (C-2', C-4''), 132.1 (C-1'), 129.6 (C-4'), 129.1 (C-3'', C-5''), 127.0 (C-5'), 126.9 (C-3'), 126.6 (C-2'', C-6''), 126.4 (C-6'), 123.4 (C-2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3402, 3320, 3205, 3012, 2810, 2753, 2228, 1964, 1901, 1772, 1664, 1638, 1582, 1488, 1463, 1444, 1407, 1327, 1305, 1294, 1231, 1153, 1122, 1091, 1071, 1050, 1022

HRMS (ESI): $m/z = 301.0654 [M-H]^+$, berechnet für $C_{15}H_{14}N_2O_3S$: 301.0650

HPLC-Reinheit (Methode 1): 98 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

2-(2-Propionyl-1*H*-indol-3-yl)acetamid (38**)^[52]**

$C_{13}H_{14}N_2O_2$, $M = 230.27$ g/mol

Die Darstellung von **38** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **37** (800 mg, 2.65 mmol) und 1-Brombutan-2-on (601 mg, 3.98 mmol). Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 4:1).

Ausbeute: 270 mg (1.17 mmol, 44 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: Zersetzung über 250 °C

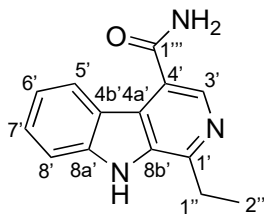
1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11.54 (s, 1H, NH), 7.69 (d, 1H, 4'-H), 7.50 – 7.38 (m, 1H, 7'-H), 7.29 (s, 1H, 1-NH₂), 7.29 (ddd, $J = 7.5, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.06 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 6.90 (s, 1H, 1-NH₂), 3.92 (s, 2H, 2-H), 3.04 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2''-H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 3''-H)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 194.0 (C-1''), 171.77 (C-1), 136.0 (C-7a'), 132.2 (C-2'), 127.9 (C-3a'), 125.1 (C-6'), 120.8 (C-4'), 119.6 (C-5'), 115.5 (C-3'), 112.4 (C-7'), 32.8 (C-2), 32.0 (C-2''), 7.8 (C-3'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3386, 3319, 3196, 2986, 2939, 1928, 1895, 1655, 1574, 1531, 1453

HRMS (ESI): $m/z = 229.0973$ [M-H]⁻, berechnet für $C_{13}H_{13}N_2O_2$: 229.0977

HPLC-Reinheit (Methode 1): 99 % ($\lambda = 210$ nm), 99 % ($\lambda = 254$ nm)

1-Ethyl-9*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamid (39)^[52]

$C_{14}H_{13}N_3O$, $M = 239.28$ g/mol

Ein trockener mit Stickstoff gespülter Schlenk-Kolben mit wird unter N_2 -Atmosphäre mit Verbindung **38** (130 mg, 0.570 mmol, 1.00 Äq.) in 1.7 mL *tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan (1.7 mL, 0.87 mmol, 1.5 Äq.) sowie 1 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid beladen. Die Lösung wird 3 h bei 90 °C gerührt. Der Ansatz wird mit 5 ml gesättigter Ammoniumacetat-Lösung in Eisessig versetzt und das Reaktionsgemisch 12 h bei 120 °C gerührt. Danach wird der Ansatz mit 10 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (2x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat).

Ausbeute: 17 mg (0.070 mmol, 13 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: Zersetzung über 150 °C

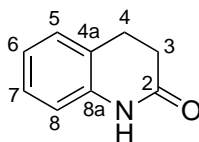
1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ (ppm) = 8.49 (ddd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 8.42 (s, 1H, 3'-H), 7.61 (ddd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, 8'-H), 7.56 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, 7'-H), 7.23 (ddd, $J = 8.2, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 3.21 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, 1''-H), 1.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, 2''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, Methanol- d_4): δ (ppm) = 172.9 (C-1'''), 150.7 (C-1'), 143.1 (C-8a'), 137.1 (C-3'), 135.5 (C-8b'), 129.9 (C-7'), 126.8 (C-4a'), 126.1 (C-5'), 124.8 (C-4'), 121.5 (C-4b'), 120.9 (C-6'), 112.8 (C-8'), 27.9 (C-1''), 13.5 (C-2'')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3180, 2924, 2853, 2349, 2252, 1655, 1603 1254, 1229, 1175, 1152, 926

HRMS (ESI): $m/z = 238.0986$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{14}H_{12}N_3O^-$: 238.0980

HPLC-Reinheit (Methode 1): 75 % ($\lambda = 210$ nm), 99 % ($\lambda = 254$ nm)

3,4-Dihydrochinolin-2(1H)-on (40)

C₉H₉NO, M = 147.18 g/mol

Ein Nebenprodukt bei der versuchten Reduktion von Verbindungen **23** und **36** zu den entsprechenden primären aromatischen Aminen mit Zink/Eisessig. Bei der Verwendung von Zinkstaub anstelle von granuliertem Zink (bei sonst gleichbleibenden Bedingungen) zeigte sich eine rasche Umsetzung zu Verbindung **40**.

Ausbeute: 55 % (ausgehend von **23**), 60 % (ausgehend von **36**)

gelber Feststoff

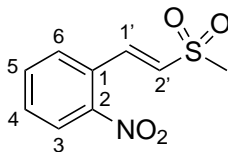
Schmelzpunkt: 167 °C (ref.^[78] 165-166 °C)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 10.05 (s, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 2H, 5-H, 7-H), 6.89 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 6.84 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H, 8-H), 2.85 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 2H, 4-H), 2.47 – 2.39 (m, 2H, 3-H)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 170.6 (C-2), 138.7 (C-8a), 128.1 (C-5), 127.5 (C-7), 123.9 (C-4a), 122.3 (C-6), 115.5 (C-8), 30.9 (C-3), 25.2 (C-4)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3187, 3082, 2971, 2912, 1688, 1599, 1495, 1433, 1382, 1192, 756, 681

HRMS (ESI): *m/z* = 146.0605 [M-H]⁻, berechnet für C₉H₈NO⁻: 146.0609

(E)-1-(2-(Methylsulfonyl)vinyl)-2-nitrobenzol (41)^[52]

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$, $M = 227.23 \text{ g/mol}$

Zu einer Suspension von 340 mg (2.25 mmol) 2-Nitrobenzaldehyd in 0.56 mL Eisessig werden 311 mg (2.25 mmol) 2-(Methylsulfonyl)essigsäure, sowie 0.005 mL (5 mmol) Benzylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird in einem geschlossenen Schlenk-Kolben 5 h bei 130 °C gerührt. Anschließend wird es mit 5 mL Wasser versetzt und mit 5 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 238 mg (1.06 mmol, 47 %)

rotbrauner Feststoff

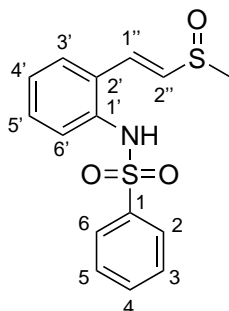
Schmelzbereich: 121-123 °C

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8.14 (dd, $J = 8.1, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7.91 – 7.81 (m, 3H, 5-H, 6-H, 1'-H), 7.73 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 7.54 (d, $J = 15.4 \text{ Hz}$, 1H, 2'-H), 3.14 (s, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 148.2 (C-2), 137.0 (C-1'), 134.1 (C-5), 132.3 (C-2'), 131.5 (C-4), 129.6 (C-6), 127.8 (C-1), 124.9 (C-3), 42.3 (CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421, 3100, 3069, 3042, 2926, 2360, 1699, 1625, 1605, 1571, 1523, 1440, 1408, 1348, 1286, 1194, 1138, 980, 966, 894, 864, 837, 802, 788, 741, 694, 666, 600, 526

HRMS (ESI): $m/z = 226.0175$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$, berechnet für $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4\text{S}$: 226.0179

(E)-N-(2-(2-(Methylsulfinyl)vinyl)phenyl)benzolsulfonamid (42)

$C_{15}H_{15}NO_3S_2$, $M = 321.41 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 1.31 g (5.00 mmol) Verbindung **1** in 10 mL DMSO werden bei Raumtemperatur und unter N_2 -Atmosphäre 350 mg (5.00 mmol) einer Lösung aus Kaliumhydroxid in DMSO tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der pH-Wert mit 2 M Salzsäure auf 7 eingestellt und mit Ethylacetat (3 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 6:1).

Ausbeute: 1.31 g (2.75 mmol, 55 %)

weißer Feststoff

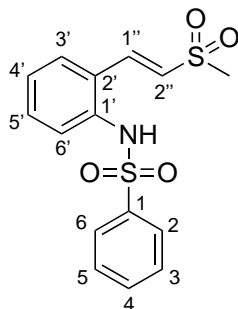
Schmelzpunkt: 193 °C

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 10.04 (s, 1H, NH), 7.74 – 7.59 (m, 4H), 7.58 – 7.46 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 4H), 6.96 – 6.87 (m, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 139.7, 135.8, 134.3, 132.8, 131.1, 129.6, 129.5, 129.2, 127.3, 127.1, 127.0, 126.6, 39.7 (C- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 2835, 1601, 1486, 1445, 1331, 1241, 1208, 1157, 1089, 1032, 963, 927, 838, 808, 754, 727, 690, 625, 584, 554, 491, 468

HRMS (ESI): $m/z = 320.0422 [M-H]^-$, berechnet für $C_{15}H_{14}NO_3S_2^-$: 320.0420

(E)-N-(2-(2-(Methylsulfonyl)vinyl)phenyl)benzolsulfonamid (43)

$C_{15}H_{15}NO_4S_2$, $M = 337.41 \text{ g/mol}$

In einem trockenen 25 mL Schlenk-Kolben wird zu einer Lösung von 444 mg (1.38 mmol) der Verbindung **42** in 5 mL Eisessig bei Raumtemperatur und unter N_2 -Atmosphäre 30 %-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (1.56 mL, 15.3 mmol) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 30 mL Ethylacetat hinzugefügt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (3 x 10 mL). Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt.

Ausbeute: 460 mg (1.37 mmol, 99 %)

weißer Feststoff

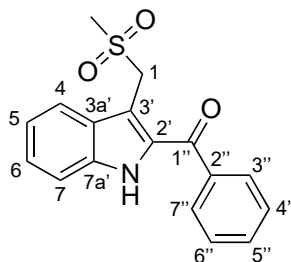
Schmelzpunkt: 120 °C

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 10.26 (s, 1H, NH), 7.94 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H, 1''-H), 7.73 – 7.65 (m, 2H, 2-H, 6-H), 7.44 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 7.39 – 7.30 (m, 4H, 3-H, 3'-H, 4, 5), 7.08 (dd, $J = 8.5, 1.2 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 6.93 (ddd, $J = 8.6, 7.0, 1.8 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 6.52 – 6.44 (m, 1H, 4'-H), 3.01 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 147.55 (C-1), 141.64 (C-1''), 131.21 (C-5'), 129.77 (C-3'), 129.43 (C-4), 128.51 (C-3, C-5), 126.51 (C-6, C-2), 124.24 (C-2''), 122.84 (C-2'), 120.40 (C-6'), 116.37 (C-4'), 42.58 (C- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3223, 3060, 3006, 2923, 1617, 1488, 1458, 1447, 1402, 1334, 1310, 1274, 1222

HRMS (ESI): $m/z = 336.0365$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{15}H_{14}NO_4S_2^-$: 336.0367

(3-((Methylsulfonyl)methyl)-1*H*-indol-2-yl)(phenyl)methanon (44)

$C_{17}H_{15}NO_3S$, $M = 313.37$ g/mol

Die Darstellung von **44** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 2 unter Verwendung von Verbindung **42** (400 mg, 1.33 mmol) und 1-Brombutan-2-on (299 mg, 1.98 mmol) mit folgenden Änderungen: Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 6:1).

Ausbeute: 192 mg (0.610 mmol, 46 %)

gelblicher Feststoff

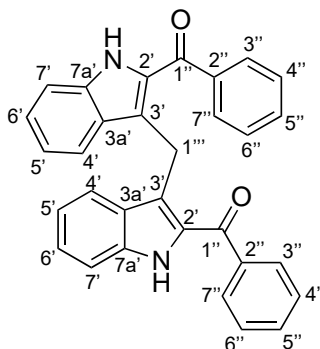
Schmelzpunkt: 200 °C

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.96 (s, 1H, NH), 7.92 – 7.88 (m, 1H, 4'-H), 7.82 – 7.78 (m, 2H, 3''-H, 7''-H), 7.75 – 7.70 (m, 1H, 5''-H), 7.64 – 7.59 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, 7'-H), 7.35 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.19 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 4.87 (s, 2H, 1-H), 2.82 (s, 3H, CH₃)

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 189.1 (C-1''), 138.6 (C-2''), 136.7 (C-7a'), 133.7 (C-2'), 133.2 (C-5''), 129.8 (C-3'', C-7''), 129.2 (C-4'', C-6''), 127.7 (C-3a'), 125.8 (C-6'), 121.8 (C-4'), 121.2 (C-5'), 113.4 (C-7'), 109.3 (C-3'), 51.3 (C-1). 39.9 (C-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3349, 2920, 1633, 1598, 1529, 1447, 1400, 1350, 1326, 1293, 1265, 1215, 1164, 1119, 1105, 1013, 999, 962, 892, 792, 771, 760, 733, 703, 670, 624, 565, 510, 486, 454, 434,

HRMS (ESI): $m/z = 312.0692$ [M-H]⁻, berechnet für $C_{17}H_{14}NO_3S^-$: 312.0698

1,1'-(Methylenbis(1H-indole-3,2-diyl))bis(propan-1-on) (45)

$C_{31}H_{22}N_2O_2$, $M = 454.53$ g/mol

Ein trockener mit Stickstoff gespülter Schlenk-Kolben wird unter N_2 -Atmosphäre mit Verbindung **44** (130 mg, 0.570 mmol, 1 Äq.) in 1.7 mL *tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan (Brederecks Reagenz) (1.7 mL, 0.87 mmol, 1.5 Äq.) sowie 1 mL trockenem *N,N*-Dimethylformamid beladen. Die Lösung wird 3 h bei 90 °C gerührt, anschließend mit 5 mL gesättigter Ammoniumacetat-Lösung in Eisessig versetzt und das Reaktionsgemisch 12 h bei 120 °C gerührt. Danach wird die Lösung mit 10 mL Wasser versetzt und mit Ethylacetat (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 3:1).

Ausbeute: 104 mg (0.230 mmol, 41 %)

weißer Feststoff

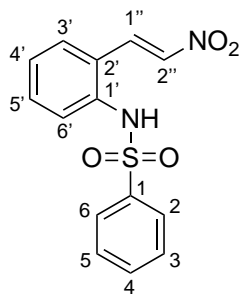
Schmelzpunkt: 185 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.72 (s, 1H, NH), 7.68 – 7.63 (m, 2H, 3''-H, 4'-H, 7''-H, 7'-H), 7.54 – 7.49 (m, 1H, 5''-H), 7.44 – 7.37 (m, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.31 (ddd, $J = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, 7'-H), 7.25 – 7.17 (m, 2H, 6'-H), 6.89 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, 5'-H), 4.44 (s, 1H, 1'''-H)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 189.1 (C-1''), 139.1 (C-2''), 136.3 (C-7a'), 132.1 (C-5''), 131.3 (C-2'), 128.6 (C-7'', C-3''), 128.5 (C-6'', C-4''), 128.1 (C-3a'), 126.1 (C-4'), 122.7 (C-3'), 122.0 (C-6'), 120.4 (C-5'), 111.7 (C-7'), 23.4 (C-1''')

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3172, 2926, 2366, 1706, 1622, 1417, 1306, 1243, 1214, 1145, 945, 889, 815, 833

HRMS (ESI): $m/z = 453.1611$ $[M-H]^-$, berechnet für $C_{31}H_{22}N_2O_2^-$: 453.1608

(E)-N-(2-(2-Nitrovinyl)phenyl)benzolsulfonamid (46)

$C_{14}H_{12}N_2O_4S$, $M = 304.32 \text{ g/mol}$

In einem getrockneten 50 mL Schlenk-Kolben werden 1.00 g (3.83 mmol.) der Verbindung **1** zu einer Lösung aus trockenem Ammoniumacetat (295 mg, 3.83 mmol, 1.00 Äq.) in 2.9 mL (53.6 mmol, 14.0 Äq.) Nitromethan und Eisessig (2.9 mL, 54 mmol, 14 Äq.) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei 100 °C unter Rückfluss erhitzt. Es werden 10 mL Ethylacetat hinzugegeben und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (3 x 10 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1).

Ausbeute: 254 mg (0.840 mmol, 61 %)

weißer Feststoff

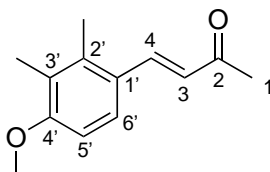
Schmelzpunkt: 127 °C

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.24 (s, 1H, NH), 8.10 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1H, 1''-H), 7.99 (d, $J = 13.5 \text{ Hz}$, 1H, 2''-H), 7.87 (dd, $J = 7.9, 1.5 \text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7.63 – 7.57 (m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H), 7.55 – 7.49 (m, 2H, 3-H, 5-H), 7.45 (td, $J = 7.7, 1.6 \text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7.33 (td, $J = 7.7, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7.03 (dd, $J = 8.0, 1.3 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H)

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 138.9 (C-1), 138.3 (C-2''), 136.5 (C-1'), 134.8 (C-1''), 133.0 (C-4), 132.6 (C-4'), 129.2 (C-3, C-5), 128.3 (C-6'), 128.2 (C-3'), 127.5 (C-2'), 127.3 (C-5'), 126.6 (C-2, C-6)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3242, 1633, 1597, 1511, 1446, 1402, 1338, 1220, 1165, 1085, 965, 904, 860, 835

HRMS (ESI): $m/z = 303.0442$ [M-H] $^-$, berechnet für $C_{14}H_{12}N_2O_4S$: 303.0445

(E)-4-(4-Methoxy-2,3-dimethylphenyl)but-3-en-2-on (47)

$C_{13}H_{16}O_2$, $M = 204.27 \text{ g/mol}$

4-Methoxy-2,3-dimethylbenzaldehyd (903 mg, 5.50 mmol) wird in Aceton (15 mL) und Wasser (5 mL) gelöst und 2M NaOH (3.0 mL, 6.0 mmol) bei 0 °C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C, anschließend weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Mithilfe von Essigsäure wird ein pH-Wert von 5 eingestellt und unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (25 mL) gelöst und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 25 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 728 mg (3.56 mmol, 65 %)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 95 °C

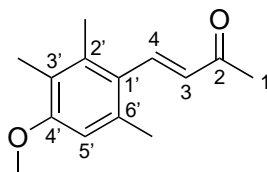
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.89 (d, $J = 15.9$, 1H, 4-H), 7.45 (d, $J = 8.7$, 1H, 6'-H), 6.75 (d, $J = 8.7$, 1H, 5'-H), 6.55 (d, $J = 15.9$, 1H, 3-H), 3.85 (s, 3H, O- CH_3), 2.37 (s, 3H, 1- CH_3), 2.35 (s, 3H, 2'- CH_3), 2.19 (s, 3H, 3'- CH_3)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.4 (C-2), 159.2 (C-4'), 142.0 (C-4), 137.9 (C-2'), 126.4 (C-3), 126.2 (C-1'), 125.7 (C-3'), 125.2 (C-6'), 108.1 (C-5'), 55.5 (O- CH_3), 27.6 (C-1), 15.7 (2'- CH_3), 11.9 (3'- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3435, 1665, 1440, 1255, 1106, 979, 808

HRMS (ESI): $m/z = 205.1223$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2^+$: 205.1225

HPLC-Reinheit (Methode 3): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-4-(4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)but-3-en-2-on (48)

$C_{14}H_{18}O_2$, $M = 218.13 \text{ g/mol}$

4-Methoxy-2,3,6-trimethylbenzaldehyd (980 mg, 5.50 mmol) wird in Aceton (15 mL) und Wasser (5 mL) gelöst und 2M NaOH (3.0 mL, 6.0 mmol) bei 0 °C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C, anschließend weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Mithilfe von Essigsäure wird ein pH-Wert von 5 eingestellt und unter reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wird in Dichlormethan (25 mL) gelöst und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (25 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 25 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 908 mg (4.16 mmol, 76 %)

weißgelbliche Kristalle

Schmelzpunkt: 60 °C

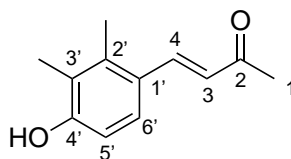
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = δ (ppm) = 7.70 (d, $J = 16.5$, 1H, 4-H), 6.60 (s, 1H, 5'-H), 6.24 (d, $J = 16.5$, 1H, 3-H), 3.83 (s, 3H, O-CH₃), 2.38 (s, 3H, 1-CH₃), 2.34 (s, 3H, 6'-CH₃), 2.26 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.15 (s, 3H, 3'-CH₃)

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.6 (C-2), 157.6 (C-4'), 143.2 (C-4), 136.7 (C-2'), 135.0 (C-6'), 132.6 (C-3), 126.8 (C-1'), 123.3 (C-3'), 110.3 (C-5'), 55.6 (O-CH₃), 27.5 (C-1), 21.6 (6'-CH₃), 17.6 (2'-CH₃), 11.9 (3'-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3143, 1622, 1424, 1363, 1255

HRMS (ESI): $m/z = 219.1380$ [M+H]⁺, berechnet für $C_{14}H_{19}O_2^+$: 219.1380

HPLC-Reinheit (Methode 3): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-4-(4-Hydroxy-2,3-dimethylphenyl)but-3-en-2-on (49)

$C_{12}H_{14}O_2$, $M = 190.24 \text{ g/mol}$

Trockenes Dichlormethan (25 mL) wird auf -78°C abgekühlt und Verbindung **47** (841 mg, 4.12 mmol, 3.00 Äq) darin gelöst. Danach werden tropfenweise 12.4 mL Bortribromid (1M in DCM, 12.4 mmol, 3.00 Äq) hinzugefügt und anschließend das Reaktionsgemisch auf 10°C erwärmt und 10 h gerührt. Anschließend werden 25 mL Wasser hinzugegeben und mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 20 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 908 mg (4.16 mmol, 61 %)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 182°C

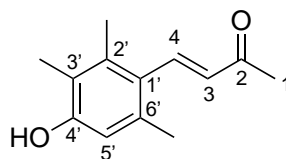
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.80 (s, 1H, OH), 7.83 (d, $J=16.0$, 1H, 4-H), 7.42 (d, $J=8.5$, 1H, 6'-H), 6.72 (d, $J=8.5$, 1H, 5'-H), 6.52 (d, $J=16.1$, 1H, 3-H), 2.31 (s, 3H, 1-H), 2.30 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.10 (s, 3H, 3'-CH₃)

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 198.2 (C-2), 157.7 (C-4'), 142.0 (C-4), 138.7 (C-2'), 125.7 (C-6'), 125.6 (C-3), 124.5 (C-1'), 123.4 (C-3'), 113.3 (C-5'), 27.9 (C-1), 15.8 (2'-CH₃), 12.3 (3'-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3143, 1622, 1256, 1004, 832, 560

HRMS (ESI): $m/z = 189.0919$ [M-H]⁻, berechnet für $C_{12}H_{13}O_2^-$: 189.0921

HPLC-Reinheit (Methode 4): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

(E)-4-(4-Hydroxy-2,3,6-trimethylphenyl)but-3-en-2-on (50)

$C_{13}H_{16}O_2$, $M = 204.27 \text{ g/mol}$

Trockenes Dichlormethan (25 ml) wird auf -78°C abgekühlt und Verbindung **48** (899 mg, 4.12 mmol, 3.00 Äq) darin gelöst. Danach werden tropfenweise 12.4 mL Bortribromid (1M in DCM, 12.4 mmol, 3.00 Äq) hinzugefügt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 10°C erwärmt und 10 h gerührt. Nach Zugabe von 25 mL Wasser wird mit Ethylacetat (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt wird mittels Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (Kieselgel, mit Gradient von 0 zu 20 % Ethylacetat in Isohexan).

Ausbeute: 908 mg (4.16 mmol, 38 %)

weiße Kristalle

Schmelzpunkt: 103°C (ref.^[64] 105°C)

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 9.44 (s, 1H, OH), 7.67 (d, $J = 16.6$, 1H, 4-H), 6.57 (s, 1H, 5'-H), 6.16 (d, $J = 16.5$, 1H, 3-H), 2.32 (s, 3H, 1-H), 2.21 (s, 3H, 6'-CH₃), 2.19 (s, 3H, 2'-CH₃), 2.04 (s, 3H, 3'-CH₃)

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 197.9 (C-2), 155.3 (C-4'), 142.5 (C-4), 136.6 (C-2'), 134.4 (C-6'), 131.5 (C-3), 124.8 (C-1'), 120.6 (C-3'), 114.5 (C-5'), 27.2 (C-1), 20.9 (6'-CH₃), 17.2 (2'-CH₃), 11.7 (3'-CH₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3154, 1627, 1577, 1312, 1260, 1102, 983, 854, 555

HRMS (ESI): $m/z = 203.1075$ [M-H]⁻, berechnet für $C_{13}H_{15}O_2$: 203.1075

HPLC-Reinheit (Methode 4): 99 % ($\lambda = 210 \text{ nm}$), 99 % ($\lambda = 254 \text{ nm}$)

6.4 Biologische Testmethoden

Die antimikrobielle Aktivität wurde mit einem Agar-Diffusionstest und die Zytotoxizität mittels eines MTT-Tests im Bereich der Biologischen Prüfung unseres Arbeitskreises von Frau Martina Stadler getestet.

6.4.1 Agar-Diffusionstest

Von einer zu testenden Endstufe wird eine 1%ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt. 3.0 µL dieser Stammlösung werden auf Filterplättchen (d = 6 mm) der Firma Macherey-Nagel aufgetragen (entspricht 30 µg Substanz pro Filterplättchen).

Als Referenzsubstanzen werden das Antibiotikum Tetracyclin und das Antimykotikum Clotrimazol verwendet. Von diesen Referenzsubstanzen werden ebenfalls 1%ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt und davon jeweils 3.0 µL auf die Filterplättchen aufgetragen (entspricht 30 µg Substanz pro Filterplättchen). Durch das Auftragen von 3.0 µL Dimethylsulfoxid pro Filterplättchen wird ein Blindwert bestimmt.

Die Filterplättchen werden 24 Stunden zum Trocknen ausgelegt bevor sie auf den Testplatten positioniert werden.

Die Pilze und Bakterien werden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) in Braunschweig erworben und entsprechend, der durch den Hersteller beschriebenen Vorschriften, in Flüssigkulturen gezüchtet. Das Nährmedium für *Escherichia coli*, *Pseudomonas marginalis*, *Hyphopichia burtonii* und *Yarrowia lipolytica* ist ein All-Culture Agar der Firma Sigma-Aldrich. Für die Herstellung des Nährmediums werden 35.2 g AC-Agar und 20 g Agar in 1.0 L Wasser suspendiert und autoklaviert. Für *Staphylococcus equorum* und *Streptococcus entericus* wird ein Agar aus 10.0 g Caseinpepton, 5.0 g Glucose, 5.0 g Hefeextrakt sowie 5.0 g Natriumchlorid in 1.0 L Wasser verwendet, der ebenfalls autoklaviert wird.

Unter der strikten Einhaltung von sterilen Arbeitsbedingungen werden jeweils 15 mL des flüssigen Agars in Petrischalen gegossen und anschließend für mindestens eine Stunde bei 7 °C gekühlt bis der Agar komplett erstarrt ist.

Ein Wattestäbchen wird daraufhin in die Flüssigkultur des jeweiligen Keims getaucht und die Agar-Platten damit bestrichen. Auf diese so präparierten Platten gibt man nun 4 Substanzplättchen inklusive Blindwert- und Referenzplättchen.

In einem finalen Arbeitsschritt werden die so präparierten Agar-Platten 36 Stunden bei 32.1 °C (für Bakterien) oder bei 28.0 °C (für Pilze) inkubiert. Der Durchmesser der Hemmhöfe wird danach manuell vermessen.

6.4.2 MTT-Test

Der MTT-Test wird an Zellen der humanen Leukämiezelllinie HL-60 durchgeführt. Dabei wird die Zellzahl pro Milliliter auf 9×10^5 Zellen eingestellt. Mittels Hämozyten-Zählkammer (Fuchs-Rosenthal) wird dafür die Zelldichte der Kultur bestimmt und die Zellsuspension in einer Petrischale auf die nötige Zelldichte mit Medium entsprechend verdünnt. Anschließend werden in einer 96-Wellplatte jeweils 99 μL dieser Zellsuspension (pro Well) ausgesät und 24 Stunden bei 37 °C im Brutschrank inkubiert.

Von den zu testenden Substanzen werden jeweils 10mM Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt. Diese werden anschließend mindestens sechsmal im Verhältnis 1:2 verdünnt. Die Kontrollzellen werden mit reinem Nährmedium versetzt und ein Well dient zur Blindwertbestimmung (mit 1 μL Dimethylsulfoxid). Zur Positivkontrolle wird eine Triton® X-100-Lösung in einer Konzentration von 1 $\mu\text{g/mL}$ zugesetzt. Jedes Well wird mit 99 μL der HL-60 Zellsuspension befüllt und anschließend entweder mit 1 μL DMSO, Triton® X-100-Stammlösung oder jeder Testlösung versetzt. Danach wird 24 Stunden bei 37 °C und 5 % CO₂ inkubiert. Jedes Well wird dann mit 10 μL MTT-Lösung (5 mg MTT in 1.0 mL PBS) versetzt und es werden nochmal weitere 2 Stunden mit gleichen Parametern inkubiert. In jedes Well werden 190 μL DMSO pipetiert. Nachdem die Wellplatte eine Stunde lang gerüttelt wurde, wird sie photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm (Referenzwellenlänge 630 nm) mit einem MRX Microplate Reader (Hersteller: DYNEX Technologies, Chantilly, USA) vermessen. Die abschließende statistische Auswertung sowie die Berechnung der IC₅₀-Werte erfolgt mittels einer Prism 4 Software (Hersteller: GraphPad, La Jolla, USA).

7. Verzeichnisse

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Äq.	Äquivalente
Et	Ethyl
Me	Methyl
br	broad (breites Signal im NMR-Spektrum)
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	circa
cm	Zentimeter
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DBU	Diazabicycloundecen
DMSO	Dimethylsulfoxid
δ	chemische Verschiebung in ppm
EI	electron impact ionisation (Elektronenstoß-Ionisation)
ESI	electrospray ionisation (Elektrospray-Ionisation)
g	Gramm
h	Stunde/n
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie

HRMS high resolution mass spectrometry (hochauflösende Masse)

Hz Hertz

IR Infrarot

J Kopplungskonstante in Hertz

λ Wellenlänge

et al. et alii (und andere)

etc. et cetera

EtOH Ethanol

Exp. Experiment

FSC Flash-Säulenchromatographie

FT Fourier-Transformation

K Kelvin

NMR nuclear magnetic resonance (Kernspinmagnetresonanz)

μL Mikroliter

Ox Oxidation

ppm parts per million

rt Raumtemperatur

s Singulett

t Triplett

T Temperatur

THF Tetrahydrofuran

UV Ultraviolett

Kat Katalysator

kat. katalysierte

Lit. Literatur

m Multiplett

M Stoffmengenkonzentration [mol/l]

max. maximal

$[M \pm H]^\pm$ Massenpeak bei ESI

$[M \bullet]^+$ Massenpeak bei EI

MeOH Methanol

mg Milligramm

MHz Megahertz

min Minute/n

mL Milliliter

mmol Millimol

MS Massenspektrometrie

m/z Masse pro Ladungseinheit

$\tilde{\nu}$ Wellenzahl

nm Nanometer

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] J. Dai, W. Dan, U. Schneider, J. Wang, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 157, 622-656.
- [2] U. Gresser, C. Gleiter, *European journal of medical research* **2002**, 7, 435-446.
- [3] <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/521153/umfrage/umsatz-des-pharmaunternehmens-eli-lilly-mit-cialis/>, **2020**.
- [4] W. Becker, W. Sippl, *The FEBS Journal* **2011**, 278, 246-256.
- [5] A. Wurzelbauer, *Ludwig-Maximilians-Universität, München* **2014**.
- [6] A. Kamlah, *Ludwig-Maximilians-Universität, München* **2018**.
- [7] B. E. Love, *Organic Preparations and Procedures International* **1996**, 28, 1-64.
- [8] F. Bracher, D. Hildebrand, *Liebigs Annalen der Chemie* **1993**, 1993, 1335-1337.
- [9] F. Bracher, D. Hildebrand, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12329-12336.
- [10] F. Bracher, J. Daab, *Synthetic Communications* **1995**, 25, 1557-1562.
- [11] S. Mahboobi, W. Wiegerebe, A. Popp, *Journal of Natural Products* **1999**, 62, 577-579.
- [12] H. Zhang, R. C. Larock, *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 7048-7056.
- [13] G. Abbiati, E. Beccalli, A. Marchesini, E. Rossi, *Synthesis* **2001**, 2001, 2477-2483.
- [14] H. Zhang, R. C. Larock, *Organic Letters* **2001**, 3, 3083-3086.
- [15] S. Ding, Z. Shi, N. Jiao, *Organic Letters* **2010**, 12, 1540-1543.
- [16] H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chemical Reviews* **2002**, 102, 4303-4428.
- [17] P. Bhattacharyya, D. P. Chakraborty, in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Eds.: H. Achenbach, P. Bhattacharyya, D. P. Chakraborty, T. Goto, L. Merlini, G. Nasini, U. Weiss), Springer Vienna, Vienna, **1987**, pp. 159-209.
- [18] K. Hans-Joachim, *Chemistry Letters* **2009**, 38, 8-13.
- [19] M. H. Carlsen, B. L. Halvorsen, K. Holte, S. K. Bøhn, S. Dragland, L. Sampson, C. Willey, H. Senoo, Y. Umezono, C. Sanada, I. Barikmo, N. Berhe, W. C. Willett, K. M. Phillips, D. R. Jacobs, R. Blomhoff, *Nutrition Journal* **2010**, 9, 3.
- [20] D. V. Woortman, S. Jürgens, M. Untergehrer, J. Rechenberger, M. Fuchs, N. Mehlmer, F. Qoura, G. Eckel, M. Stöhr, P. Oßwald, P. Le Clercq, L. Hintermann, D. Weuster-Botz, F. Bracher, T. Brück, *Sustainable Energy & Fuels* **2020**.
- [21] in *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*, pp. 1-33.
- [22] A. Kim, M. Yu, J.-T. Sim, S.-G. Kim, *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2016**, 37, 1529-1532.
- [23] <https://www.sigmaaldrich.com/>, **2019**.
- [24] L. Claisen, A. Claparède, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1881**, 14, 2460-2468.
- [25] E. Duval, G. D. Cuny, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 5411-5413.
- [26] G. Pelletier, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132, 12817-12819.
- [27] Z. Gao, C. Wang, C. Yuan, L. Zhou, Y. Xiao, H. Guo, *Chemical Communications* **2015**, 51, 12653-12656.
- [28] E. F. R. Beckert, W. D. Habicher, H.-J. Knölker, P. Metz, K. , Schwetlick, *Wiley-VCH Verlag* **2015**.
- [29] aF. Hayat, A. Salahuddin, S. Umar, A. Azam, *Eur J Med Chem* **2010**, 45, 4669-4675; bL. Yeung, L. I. Pilkington, M. M. Cadelis, B. R. Copp, D. Barker, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2015**, 11, 1991-1996.
- [30] K. Nakao, Y. Murata, H. Koike, C. Uchida, K. Kawamura, S. Mihara, S. Hayashi, R. W. Stevens, *Tetrahedron Letters* **2003**, 44, 7269-7271.
- [31] M. Yu, S.-G. Kim, *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 7034-7037.
- [32] F. Bracher, K. Mink, *Liebigs Annalen* **1995**, 1995, 645-647.
- [33] T. Steiner, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, 41, 48-76.

- [34] <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/c13-data/cdata.htm>, **04.02.2020**. Abgerufen
- [35] J. K. S. Mansaray, J.; Huang, S.; Yao, W., *Synlett* **2019**, 30, 809-812.
- [36] M. Untergehrer, F. Bracher, *Tetrahedron Letters* **2020**, 61, 151597.
- [37] E. Knoevenagel, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1898**, 31, 2596-2619.
- [38] A. K. M.S. Bhatia, B. Kaur and Xavier M. Cherian, *Indian Chem.* **1989**, 66.
- [39] T. Opatz, D. Ferenc, *Organic Letters* **2006**, 8, 4473-4475.
- [40] J. W. Z. Wang, Hoboken (N.J.), **2009**, 1, 742-745.
- [41] A. Volkov, F. Tinnis, T. Slagbrand, P. Trillo, H. Adolfsson, *Chemical Society Reviews* **2016**, 45, 6685-6697.
- [42] W. S. Bechara, G. Pelletier, A. B. Charette, *Nature Chemistry* **2012**, 4, 228-234.
- [43] A. O. King, N. Okukado, E.-i. Negishi, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, 683-684.
- [44] J. K. Stille, *Angewandte Chemie International Edition in English* **1986**, 25, 508-524.
- [45] J. Jiang, R. J. DeVita, G. A. Doss, M. T. Goulet, M. J. Wyvratt, *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 593-594.
- [46] P. Bernabé, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 3561-3564.
- [47] F. Tinnis, A. Volkov, T. Slagbrand, H. Adolfsson, *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, 55, 4562-4566.
- [48] T. Slagbrand, A. Volkov, P. Trillo, F. Tinnis, H. Adolfsson, *ACS Catalysis* **2017**, 7, 1771-1775.
- [49] T. Slagbrand, G. Kervefors, F. Tinnis, H. Adolfsson, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2017**, 359, 1990-1995.
- [50] G. Rosso, *Synlett* **2006**, 2006, 0809-0810.
- [51] B. Franz, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2020**, 17, 47-66.
- [52] D. A. Leix, *Bachelorarbeit* **2018**.
- [53] E. O. Ajayeoba, B. A. Adeniyi, J. I. Okogun, *Phytotherapy Research* **1995**, 9, 69-71.
- [54] M. R. Prinsep, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, *Journal of Natural Products* **1991**, 54, 1068-1076.
- [55] H. Suzuki, Y. Tsukakoshi, T. Tachikawa, Y. Miura, M. Adachi, Y. Murakami, *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 3831-3834.
- [56] G. S. H. Bredereck, B. Funke, *Chem. Ber.* **1971**, 2709.
- [57] V. Baliah, M. Seshapathirao, *The Journal of Organic Chemistry* **1959**, 24, 867-867.
- [58] G. A. Russell, H.-D. Becker, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, 85, 3406-3410.
- [59] M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli, M. Montanucci, *The Journal of Organic Chemistry* **1983**, 48, 4289-4296.
- [60] E. Leete, *Journal of the American Chemical Society* **1959**, 81, 6023-6026.
- [61] R. Bennett Jr., A. Maggiolo, T. Shah, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1981**, 18, 391-394.
- [62] A. Palmieri, M. Petrini, R. R. Shaikh, *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, 8, 1259-1270.
- [63] A. A. R. Justin J. Maresh, Tom E. Speltz, James L. Burke, Casey M. Murphy, J. K. G. Zachary Gaskell, Erin Terranova, Conrad Richtscheidt, Mark Krzeszowiec, *Synlett* **2014**, 25(20), 2891-2894.
- [64] H.-D. Martin, S. Kock, R. Scherrers, K. Lutter, T. Wagener, C. Hundsdörfer, S. Frixel, K. Schaper, H. Ernst, W. Schrader, H. Görner, W. Stahl, *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 400-403.
- [65] J. E. Graham, D. A. Bryant, *J Bacteriol* **2008**, 190, 7966-7974.
- [66] L. P. Yeung, L. I.; Cadelis, M. M.; Copp, B. R.; Barker, *D. Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1991-1996.
- [67] J. Krauss, *TU Braunschweig* **1998**.

- [68] <https://www.rsc.org/journals-books-databases/journal-authors-reviewers/licences-copyright-permissions/#reuse-rsc-third-party>, **Abgerufen 26.02.2020**.
- [69] N. M. Cuong, H. Wilhelm, A. Porzel, N. Arnold, L. Wessjohann, *Natural Product Research* **2008**, 22, 1428-1432.
- [70] T. Karin, M. Arnaud, C. Patrick, M. K. M. Els, P. A. C. Bruno, *Current Medicinal Chemistry* **2009**, 16, 2205-2211.
- [71] G. D. C. Cremonesi, Piero; Fontana, Francesco; La Rosa, Concetta *Heterocycles* **2007**, 74, pp.1015-1018.
- [72] T. Choshi, T. Sada, H. Fujimoto, C. Nagayama, E. Sugino, S. Hibino, *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 2535-2543.
- [73] T. Martin, C. J. Moody, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1988**, 235-240.
- [74] S. Tang, J. Wang, Z. Xiong, Z. Xie, D. Li, J. Huang, Q. Zhu, *Organic Letters* **2017**, 19, 5577-5580.
- [75] A. Seth, A. Garg, M. L. Sharma, *Journal of the Indian Chemical Society* **2011**, 88, 405-414.
- [76] J. Dong, X.-X. Shi, J.-J. Yan, J. Xing, Q. Zhang, S. Xiao, *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2010, 6987-6992.
- [77] F.-X. Felpin, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, E. Fouquet, O. Ibarguren, J. Laudien, *Chemistry – A European Journal* **2010**, 16, 5191-5204.
- [78] L. López, J. Selent, R. Ortega, C. F. Masaguer, E. Domínguez, F. Areias, J. Brea, M. I. Loza, F. Sanz, M. Pastor, *ChemMedChem* **2010**, 5, 1300-1317.